

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 7 月 10 日 (10.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/055850 A1

(51) 国際特許分類: C07C 317/14, 317/18, 317/24, 317/28, 317/44, 323/09, 323/65, C07F 7/18, A61K 31/10, 31/12, 31/192, 31/216, 31/235, 31/255, 31/27

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/13792

(22) 国際出願日: 2002 年 12 月 27 日 (27.12.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-395701
2001 年 12 月 27 日 (27.12.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安河内 孝則 (YASUKOCHI, Takanori) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会

社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 伊藤 昌之 (ITO, Masayuki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 窪田 秀樹 (KUBOTA, Hideki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 宮内 智 (MIYAUCHI, Satoshi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 齋藤 正規 (SAITO, Masaki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

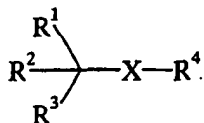
(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: β -AMYLOID PROTEIN PRODUCTION/SECRETION INHIBITORS

(54) 発明の名称: β アミロイド蛋白産生・分泌阻害剤



(1)

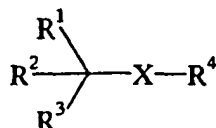
(57) Abstract: Novel compounds having an effect of inhibiting the production/secretion of a β -amyloid protein. Namely, compounds having various substituents as represented by the following general formula (1), salts thereof and solvates of the same:

(1)

(57) 要約:

β アミロイド蛋白の産生・分泌を阻害する作用を有する新規な化合物に関する。

種々の置換基を有する一般式 (1)



(1)

で示される化合物及びその塩、並びにそれらいずれかの溶媒和物。



WO 03/055850 A1

T1580
#14



(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

 β アミロイド蛋白産生・分泌阻害剤

技術分野

本発明は β アミロイド蛋白の産生・分泌を阻害する作用を有する新規な化合物、及び β アミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する種々の疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症、アミロイド沈着に関係する他の疾患の治療薬に関する。

背景技術

アルツハイマー病は神経細胞の変性、脱落と共に老人斑の形成と神経原線維変化の病理学的特徴を有する神経変性疾患である。アルツハイマー病は記憶、認識、思考、判断等が進行的に損失する痴呆症状を引き起こし、最終的に死に至らせる。現在まで本疾患を予防、治療する有効な方法は知られていない。

脳内に沈着した老人斑を構成する主たる蛋白質は β アミロイド蛋白であり、39-43個のアミノ酸から成る。 β アミロイド蛋白は細胞障害性を示し、これによりアルツハイマー病が引き起こされると考えられている（サイエンス、259巻、514頁（1993））。細胞から分泌される β アミロイド蛋白は主に40個或いは42個のアミノ酸から成るポリペプチドであり、特に42個から成る β アミロイド蛋白はより凝集性が強く早期に脳内に沈着すること、及び細胞毒性が強いことが知られている（ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー、270巻、7013頁（1995））。 β アミロイド蛋白はユビキチナスに生体で産生されているが、本来の機能は明らかとなっていない。

β アミロイド蛋白は膜蛋白である β アミロイド前駆体蛋白（APP）からのプロセッシングにより産生される。家族性アルツハイマー病患者の中にはAPP遺伝子に変異が認められ、この変異遺伝子を導入させた細胞では β アミロイド蛋白の産

生・分泌量が増加することが知られている。このことから、 β アミロイド蛋白の産生・分泌を阻害する薬剤はアルツハイマー病の予防又は治療に有効であると考えられる。

APPからのプロセッシングにおいて、 β アミロイド蛋白N末を切断する β セクレターゼとしてアスパラギン酸プロテアーゼであるBACE (β 側APP切断酵素) (サイエンス、286巻、735頁(1999))やAsp1 (モレキュラーアンドセルラーニューロサイエンス、16巻、609頁(2000))が報告されている。他方、C末を切断する γ セクレターゼはプレセニリンの関与が強く示唆されている(ネイチャー、398巻、513頁(1999))。これらセクレターゼの阻害剤が報告されているが(ジャーナルオブメディシナルケミストリー、44巻、2039頁(2001))、その殆どがペプチド性の化合物である。

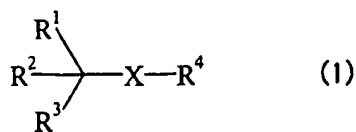
SMITHらはWO 00/50391においてスルホンアミド骨格を有し、 β アミロイド蛋白産生を制御する化合物を開示している。またBELANGERらはWO 01/70677 (GB 026827)においてビスクロアルキルスルホンアミド骨格を有し、 γ セクレターゼを阻害する化合物を開示している。

本発明の目的は、前記の公知化合物とは化学構造が異なり、 β アミロイド蛋白の産生・分泌の優れた阻害作用を有し、医薬品として望ましい性質を有する化合物を提供することにある。

発明の開示

そこで本発明者は、種々検討した結果、下記一般式(1)で表されるチオメタン、スルフィニルメタン又はスルホニルメタン化合物が優れた β アミロイド蛋白産生・分泌阻害作用を有し、 β アミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する種々の疾患の治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は次の一般式(1)



{Xは-S-, -SO-又は-SO₂-を示し;

R¹ は,

-C(R⁵)(R⁶)(R⁷)

(R⁵、R⁶及びR⁷は、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基
又は-Q^{5 1}-Q^{5 2}-Q^{5 3}-Q^{5 4}

[Q^{5 1}は単結合、-CO-, -CS-, -SO-, -SO₂-, -CO-C
O-, -CO-CS-, -CS-CO-又は-CS-CS-を示し、

Q^{5 2}は、単結合、-O-, -O-N(A^{5 1})-, -O-N(COA^{5 1})
-, -N(A^{5 1})-, -N(COA^{5 1})-, -N(COOA^{5 1})-, -N
(CON(A^{5 1})(A^{5 2})-, -N(OA^{5 1})-, -N(NA^{5 1}A⁵
2)-, -N(A^{5 1})-N(A^{5 2})-, -N(COA^{5 1})-N(A⁵
2)-, -N(A^{5 1})-O-, -N(COA^{5 1})-O-, -S-, -N=
N-, -C(A^{5 1})=N-, -C(A^{5 1})=N-O-, -C(A^{5 1})=
N-N(A^{5 2})-, -N=C(A^{5 1})-, -O-N=C(A^{5 1})-, -
(NA^{5 1})-N=C(A^{5 2})-又は-C(=NA^{5 1})-N(A^{5 2})-
(A^{5 1}及びA^{5 2}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭
化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示し、

Q^{5 3}は単結合、-CO-, -CS-, -SO-, -SO₂-, -CO-CO
-, -CO-CS-, -CS-CO-又は-CS-CS-を示し、

Q^{5 4}は-A^{5 3}、-OA^{5 3}、-N(A^{5 3})(A^{5 4})、-SA^{5 3}、
-NA^{5 4}-OA^{5 3}、-NA^{5 5}-N(A^{5 3})(A^{5 4})又は-O-N
(A^{5 3})(A^{5 4})

($A^{5\ 3}$ 、 $A^{5\ 4}$ 及び $A^{5\ 5}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示す。]

を示し、

また、 R^5 と R^6 は、一緒になって置換基を有していてもよい環状炭化水素基若しくは置換基を有していてもよい複素環式基を形成してもよい (R^5 と R^6 が一緒になって形成される環状炭化水素基又は複素環式基が不飽和の場合、 R^7 は当該不飽和結合になる場合がある) 。]

$-N(R^8)(R^9)$

(R^8 及び R^9 は、各々独立して、 $-Q^{8\ 1}-Q^{8\ 2}-Q^{8\ 3}-Q^{8\ 4}$

[$Q^{8\ 1}$ は単結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-CO-$ 、 $-CO-CS-$ 、 $-CS-CO-$ 又は $-CS-CS-$ を示し、

$Q^{8\ 2}$ は、単結合、 $-O-$ 、 $-O-N(A^{8\ 1})-$ 、 $-O-N(COA^{8\ 1})-$ 、 $-N(A^{8\ 1})-$ 、 $-N(COA^{8\ 1})-$ 、 $-N(COOA^{8\ 1})-$ 、 $-N(CON(A^{8\ 1})(A^{8\ 2}))-$ 、 $-N(OA^{8\ 1})-$ 、 $-N(NA^{8\ 1}A^{8\ 2})-$ 、 $-N(A^{8\ 1})-N(A^{8\ 2})-$ 、 $-N(COA^{8\ 1})-N(A^{8\ 2})-$ 、 $-N(A^{8\ 1})-O-$ 、 $-N(COA^{8\ 1})-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C(A^{8\ 1})=N-$ 、 $-C(A^{8\ 1})=N-O-$ 、 $-C(A^{8\ 1})=N-N(A^{8\ 2})-$ 、 $-N=C(A^{8\ 1})-$ 、 $-O-N=C(A^{8\ 1})-$ 、 $-(NA^{8\ 1})-N=C(A^{8\ 2})-$ 又は $-C(=NA^{8\ 1})-N(A^{8\ 2})-$

($A^{8\ 1}$ 及び $A^{8\ 2}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示し、

$Q^{8\ 3}$ は単結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-CO-$ 、 $-CO-CS-$ 、 $-CS-CO-$ 又は $-CS-CS-$ を示し、

$Q^{8\ 4}$ は $-A^{8\ 3}$ 、 $-OA^{8\ 3}$ 、 $-N(A^{8\ 3})(A^{8\ 4})$ 、 $-SA^{8\ 3}$ 、 $-$

$\text{NA}^{8\ 4} - \text{OA}^{8\ 3}$ 、 $-\text{NA}^{8\ 5} - \text{N}(\text{A}^{8\ 3}) (\text{A}^{8\ 4})$ 又は $-\text{O} - \text{N}(\text{A}^{8\ 3}) (\text{A}^{8\ 4})$

($\text{A}^{8\ 3}$ 、 $\text{A}^{8\ 4}$ 及び $\text{A}^{8\ 5}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示す。]

を示す。)、

$-\text{X}^1 \text{R}^{1\ 0}$

[X^1 は、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{S}-$ を示し、 $\text{R}^{1\ 0}$ は $-\text{Q}^{1\ 0\ 1} - \text{Q}^{1\ 0\ 2} - \text{Q}^{1\ 0\ 3} - \text{Q}^{1\ 0\ 4}$

[$\text{Q}^{1\ 0\ 1}$ は単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{CO}-$ 又は $-\text{CS}-\text{CS}-$ を示し、

$\text{Q}^{1\ 0\ 2}$ は、単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 1})-$ 、 $-\text{O}-\text{N}(\text{COA}^{1\ 0\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{COA}^{1\ 0\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{COOA}^{1\ 0\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{CON}(\text{A}^{1\ 0\ 1})(\text{A}^{1\ 0\ 2}))-$ 、 $-\text{N}(\text{OA}^{1\ 0\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{NA}^{1\ 0\ 1}\text{A}^{1\ 0\ 2})-$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 1})-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 2})-$ 、 $-\text{N}(\text{COA}^{1\ 0\ 1})-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 2})-$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 1})-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{COA}^{1\ 0\ 1})-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{A}^{1\ 0\ 1})=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{A}^{1\ 0\ 1})=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{A}^{1\ 0\ 1})=\text{N}-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 2})-$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{A}^{1\ 0\ 1})-$ 、 $-\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{A}^{1\ 0\ 1})-$ 、 $-(\text{NA}^{1\ 0\ 1})-\text{N}=\text{C}(\text{A}^{1\ 0\ 2})-$ 又は $-\text{C}(=\text{NA}^{1\ 0\ 1})-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 2})-$

($\text{A}^{1\ 0\ 1}$ 及び $\text{A}^{1\ 0\ 2}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示し、

$\text{Q}^{1\ 0\ 3}$ は単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{CO}-$ 又は $-\text{CS}-\text{CS}-$ を示し、

$\text{Q}^{1\ 0\ 4}$ は $-\text{A}^{1\ 0\ 3}$ 、 $-\text{OA}^{1\ 0\ 3}$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 3})(\text{A}^{1\ 0\ 4})$ 、 $-\text{S}$

A^{103} 、 $-NA^{104}-OA^{103}$ 、 $-NA^{105}-N(A^{103})(A^{104})$ 又は $-O-N(A^{103})(A^{104})$

(A^{103} 、 A^{104} 及び A^{105} は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示す]、

又は $-X^2 R^{11}$

[X^2 は、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を示し、 R^{11} は $-Q^{111}-Q^{112}-Q^{113}-Q^{114}$

[式中、 Q^{111} は単結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-CO-$ 、 $-CO-CS-$ 、 $-CS-CO-$ 又は $-CS-CS-$ を示し、 Q^{112} は、単結合、 $-O-$ 、 $-O-N(A^{111})-$ 、 $-O-N(COA^{111})-$ 、 $-N(A^{111})-$ 、 $-N(COA^{111})-$ 、 $-N(COOA^{111})-$ 、 $-N(CON(A^{111})(A^{112}))-$ 、 $-N(OA^{111})-$ 、 $-N(NA^{111}A^{112})-$ 、 $-N(A^{111})-N(A^{112})-$ 、 $-N(COA^{111})-N(A^{112})-$ 、 $-N(A^{111})-O-$ 、 $-N(COA^{111})-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C(A^{111})=N-$ 、 $-C(A^{111})=N-O-$ 、 $-C(A^{111})=N-N(A^{112})-$ 、 $-N=C(A^{111})-$ 、 $-O-N=C(A^{111})-$ 、 $-(NA^{111})-N=C(A^{112})-$ 又は $-C(=NA^{111})-N(A^{112})-$

(A^{111} 及び A^{112} は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示し、

Q^{113} は単結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-CO-$ 、 $-CO-CS-$ 、 $-CS-CO-$ 又は $-CS-CS-$ を示し、

Q^{114} は $-A^{113}$ 、 $-OA^{113}$ 、 $-N(A^{113})(A^{114})$ 、

$-SA^{113}$ 、 $-NA^{114}-OA^{113}$ 、 $-NA^{115}-N(A^{113})$

(A^{114}) 又は $-O-N(A^{113})(A^{114})$

(A^{113} 、 A^{114} 及び A^{115} は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示す。]

を示す。]

を示し;

R^2 は、 $-Q^{21}-Q^{22}-Q^{23}-Q^{24}$

[Q^{21} は単結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-CO-$ 、 $-CO-CS-$ 、 $-CS-CO-$ 又は $-CS-CS-$ を示し、

Q^{22} は、単結合、 $-O-$ 、 $-O-N(A^{21})-$ 、 $-O-N(COA^{21})-$ 、 $-N(A^{21})-$ 、 $-N(COA^{21})-$ 、 $-N(COOA^{21})-$ 、 $-N(CON(A^{21})(A^{22}))-$ 、 $-N(OA^{21})-$ 、 $-N(NA^{21}A^{22})-$ 、 $-N(A^{21})-N(A^{22})-$ 、 $-N(COA^{21})-N(A^{22})-$ 、 $-N(A^{21})-O-$ 、 $-N(COA^{21})-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C(A^{21})=N-$ 、 $-C(A^{21})=N-O-$ 、 $-C(A^{21})=N-N(A^{22})-$ 、 $-N=C(A^{21})-$ 、 $-O-N=C(A^{21})-$ 、 $-(NA^{21})-N=C(A^{22})-$ 又は $-C(=NA^{21})-N(A^{22})-$ (A^{21} 及び A^{22} は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示し、

Q^{23} は単結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-CO-$ 、 $-CO-CS-$ 、 $-CS-CO-$ 又は $-CS-CS-$ を示し、

Q^{24} は $-A^{23}$ 、 $-OA^{23}$ 、 $-N(A^{23})(A^{24})$ 、 $-SA^{23}$ 、 $-NA^{24}-OA^{23}$ 、 $-NA^{25}-N(A^{23})(A^{24})$ 又は $-NA^{25}-N(A^{23})(A^{24})$

($A^{2\ 3}$ 、 $A^{2\ 4}$ 及び $A^{2\ 5}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示す。]

を示し;

また、 R^1 と R^2 は、一緒になって置換基を有していてもよい環状炭化水素基若しくは置換基を有していてもよい複素環式基を形成してもよく、あるいは一緒になって $=CR^{1\ 2} R^{1\ 3}$

($R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ は、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、又は $-Q^{1\ 2\ 1} - Q^{1\ 2\ 2} - Q^{1\ 2\ 3} - Q^{1\ 2\ 4}$

[式中、 $Q^{1\ 2\ 1}$ は単結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-CO-$ 、 $-CO-CS-$ 、 $-CS-CO-$ 又は $-CS-CS-$ を示し、 $Q^{1\ 2\ 2}$ は、単結合、 $-O-$ 、 $-O-N(A^{1\ 2\ 1})-$ 、 $-O-N(COA^{1\ 2\ 1})-$ 、 $-N(A^{1\ 2\ 1})-$ 、 $-N(COA^{1\ 2\ 1})-$ 、 $-N(COOA^{1\ 2\ 1})-$ 、 $-N(CON(A^{1\ 2\ 1})(A^{1\ 2\ 2}))-$ 、 $-N(OA^{1\ 2\ 1})-$ 、 $-N(NA^{1\ 2\ 1}A^{1\ 2\ 2})-$ 、 $-N(A^{1\ 2\ 1})-N(A^{1\ 2\ 2})-$ 、 $-N(COA^{1\ 2\ 1})-N(A^{1\ 2\ 2})-$ 、 $-N(A^{1\ 2\ 1})-O-$ 、 $-N(COA^{1\ 2\ 1})-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C(A^{1\ 2\ 1})=N-$ 、 $-C(A^{1\ 2\ 1})=N-O-$ 、 $-C(A^{1\ 2\ 1})=N-N(A^{1\ 2\ 2})-$ 、 $-N=C(A^{1\ 2\ 1})-$ 、 $-O-N=C(A^{1\ 2\ 1})-$ 、 $-(NA^{1\ 2\ 1})-N=C(A^{1\ 2\ 2})-$ 又は $-C(=NA^{1\ 2\ 1})-N(A^{1\ 2\ 2})-$

($A^{1\ 2\ 1}$ 及び $A^{1\ 2\ 2}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示し、

$Q^{1\ 2\ 3}$ は単結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-CO-$ 、 $-CO-CS-$ 、 $-CS-CO-$ 又は $-CS-CS-$ を示し、

$Q^{1\ 2\ 4}$ は $-A^{1\ 2\ 3}$ 、 $-OA^{1\ 2\ 3}$ 、 $-N(A^{1\ 2\ 3})(A^{1\ 2\ 4})$ 、

$-SA^{1\ 2\ 3}$ 、 $-NA^{1\ 2\ 4}-OA^{1\ 2\ 3}$ 、 $-NA^{1\ 2\ 5}-N(A^{1\ 2\ 3})$
 $(A^{1\ 2\ 4})$ 又は $-O-N(A^{1\ 2\ 3})(A^{1\ 2\ 4})$

($A^{1\ 2\ 3}$ 、 $A^{1\ 2\ 4}$ 及び $A^{1\ 2\ 5}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)を示す。]

を示す。]

となってもよい;

R^3 は、 $-Q^{3\ 1}-Q^{3\ 2}-Q^{3\ 3}-Q^{3\ 4}$

[$Q^{3\ 1}$ は単結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-CO-$ 、 $-CO-CS-$ 、 $-CS-CO-$ 又は $-CS-CS-$ を示し、

$Q^{3\ 2}$ は、単結合、 $-O-$ 、 $-O-N(A^{3\ 1})-$ 、 $-O-N(COA^{3\ 1})-$ 、 $-N(A^{3\ 1})-$ 、 $-N(COA^{3\ 1})-$ 、 $-N(COOA^{3\ 1})-$ 、 $-N(CON(A^{3\ 1})(A^{3\ 2}))-$ 、 $-N(OA^{3\ 1})-$ 、 $-N(NA^{3\ 1}A^{3\ 2})-$ 、 $-N(A^{3\ 1})-N(A^{3\ 2})-$ 、 $-N(COA^{3\ 1})-N(A^{3\ 2})-$ 、 $-N(A^{3\ 1})-O-$ 、 $-N(COA^{3\ 1})-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C(A^{3\ 1})=N-$ 、 $-C(A^{3\ 1})=N-O-$ 、 $-C(A^{3\ 1})=N-N(A^{3\ 2})-$ 、 $-N=C(A^{3\ 1})-$ 、 $-O-N=C(A^{3\ 1})-$ 、 $-(NA^{3\ 1})-N=C(A^{3\ 2})-$ 又は $-C(=NA^{3\ 1})-N(A^{3\ 2})-$ ($A^{3\ 1}$ 及び $A^{3\ 2}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示し、

$Q^{3\ 3}$ は単結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-CO-$ 、 $-CO-CS-$ 、 $-CS-CO-$ 又は $-CS-CS-$ を示し、

$Q^{3\ 4}$ は $-A^{3\ 3}$ 、 $-OA^{3\ 3}$ 、 $-N(A^{3\ 3})(A^{3\ 4})$ 、 $-SA^{3\ 3}$ 、 $-NA^{3\ 4}-OA^{3\ 3}$ 、 $-NA^{3\ 5}-N(A^{3\ 3})(A^{3\ 4})$ 又は $-O-N(A^{3\ 3})(A^{3\ 4})$

($A^{3\ 3}$ 、 $A^{3\ 4}$ 及び $A^{3\ 5}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示す。]

を示し;

R^4 は、 $-Q^{4\ 1}-Q^{4\ 2}-Q^{4\ 3}-Q^{4\ 4}$

[$Q^{4\ 1}$ は単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{CO}-$ 又は $-\text{CS}-\text{CS}-$ を示し、

$Q^{4\ 2}$ は、単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{N}(A^{4\ 1})-$ 、 $-\text{O}-\text{N}(\text{COA}^{4\ 1})-$ 、 $-\text{N}(A^{4\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{COA}^{4\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{COOA}^{4\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{CON}(A^{4\ 1})(A^{4\ 2}))-$ 、 $-\text{N}(\text{OA}^{4\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{NA}^{4\ 1}A^{4\ 2})-$ 、 $-\text{N}(A^{4\ 1})-\text{N}(A^{4\ 2})-$ 、 $-\text{N}(\text{COA}^{4\ 1})-\text{N}(A^{4\ 2})-$ 、 $-\text{N}(A^{4\ 1})-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{COA}^{4\ 1})-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(A^{4\ 1})=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(A^{4\ 1})=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(A^{4\ 1})=\text{N}-\text{N}(A^{4\ 2})-$ 、 $-\text{N}=\text{C}(A^{4\ 1})-$ 、 $-\text{O}-\text{N}=\text{C}(A^{4\ 1})-$ 、 $-(\text{NA}^{4\ 1})-\text{N}=\text{C}(A^{4\ 2})-$ 又は $-\text{C}(=\text{NA}^{4\ 1})-\text{N}(A^{4\ 2})-$ ($A^{4\ 1}$ 及び $A^{4\ 2}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示し、

$Q^{4\ 3}$ は単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{CO}-$ 又は $-\text{CS}-\text{CS}-$ を示し、

$Q^{4\ 4}$ は $-\text{A}^{4\ 3}$ 、 $-\text{OA}^{4\ 3}$ 、 $-\text{N}(A^{4\ 3})(A^{4\ 4})$ 、 $-\text{SA}^{4\ 3}$ 、 $-\text{NA}^{4\ 4}-\text{OA}^{4\ 3}$ 、 $-\text{NA}^{4\ 5}-\text{N}(A^{4\ 3})(A^{4\ 4})$ 又は $-\text{O}-\text{N}(A^{4\ 3})(A^{4\ 4})$

($A^{4\ 3}$ 、 $A^{4\ 4}$ 及び $A^{4\ 5}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示す。]

を示し；

また、 R^3 と R^4 は、一緒になって置換基を有していてもよい環状炭化水素基若しくは置換基を有していてもよい複素環式基を形成してもよい。}

で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩、又はそれらの溶媒和物を提供するものである。

また本発明は、上記一般式（1）で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬を提供するものである。

また本発明は、上記一般式（1）で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物及び薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

さらに本発明は、上記一般式（1）で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はその溶媒和物の、医薬製造のための使用を提供するものである。

さらにまた、本発明は、上記一般式（1）で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩、又はその溶媒和物の有効量を投与することの特徴とする β アミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する疾患の処置方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

一般式（1）で示される化合物について説明する。

本明細書で用いる「炭化水素基」とは、炭素及び水素原子のみで構成される基を意味し、直鎖状、分岐鎖状若しくは環状、又はこれらが組み合わさっていてもよく、また飽和又は不飽和のいずれをも含む。

代表的な直鎖状又は分岐鎖状炭化水素基としては、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基が挙げられるが、これらが組み合わさってもよい。これら直鎖状又

は分岐鎖状炭化水素基には、二重結合又は三重結合を複数有するもの、あるいは二重結合及び三重結合を同時に有するものも含む。

アルキル基としては、炭素数 1～18 の直鎖又は分岐鎖状アルキル基、特に炭素数 1～12 の直鎖又は分岐鎖状アルキル基が好ましい。当該アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、2-メチルペンチル基、2-エチルペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基、*n*-ノニル基、*n*-デシル基、*n*-ウンデシル基、*n*-デシル基等が挙げられる。

アルケニル基としては、炭素数 2～18 の直鎖又は分岐鎖状のアルケニル基、特に炭素数 2～12 の直鎖又は分岐鎖状のアルケニル基が好ましい。当該アルケニル基の具体例としては、ビニル基、アリル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基等が挙げられる。

アルキニル基としては、炭素数 2～18 の直鎖又は分岐鎖状のアルキニル基、特に炭素数 2～12 の直鎖又は分岐鎖状のアルキニル基が好ましい。当該アルキニル基の具体例としては、エチニル基、2-ブチニル基、3-ペンチニル基等が挙げられる。

代表的環状炭化水素基としては、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基、スピロ炭化水素基、架橋環式炭化水素基、縮合多環式炭化水素基等が挙げられ、これらが組み合わさってもよい。環状炭化水素基には、二重結合又は三重結合を複数有するもの、あるいは二重結合及び三重結合を同時に有するものも含む。

シクロアルキル基としては、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。

シクロアルケニル基としては、炭素数 4～7 のシクロアルケニル基、例えばシ

クロペンテニル基、シクロヘキセニル基等が挙げられる。シクロアルキニル基としては、炭素数4～7のシクロアルキニル基が挙げられる。

アリール基としては、炭素数6～14の単環又は多環式の芳香族炭化水素基が挙げられる。具体例としては、フェニル基、インデニル基、ナフチル基、アントラセニル基、ビフェニル基等が挙げられる。

スピロ炭化水素基としては、炭素数7～11のスピロ炭化水素基、例えばスピロ[3.4]オクタニル基、スピロ[4.5]デカー1,6-ジエニル基が挙げられる。

架橋環式炭化水素基としては、炭素数7～10の架橋環式炭化水素基、例えばビシクロ[2.2.1]ヘプタニル基、アダマンチル基、ビシクロ[3.2.1]オクタニル基、ビシクロ[2.2.1]ヘプター2-エニル基、トリシクロ[2.2.1.0^{2,6}]ヘプタニル基、ビシクロ[4.3.1]デカニル基が挙げられる。

縮合多環式炭化水素基としては、炭素数8～14の縮合多環式炭化水素基が挙げられ、例えばインダニル基、テトラヒドロナフタレニル基、ヘキサヒドロインダニル基、オクタヒドロナフタレニル基が挙げられる。

本明細書で用いる「複素環式基」は、1個またはそれ以上のヘテロ原子(N, O, S等)を環構造の構成部分として有する環状の基を意味し、飽和環、不飽和環又は芳香環のいずれでも、単環又は多環式のいずれでもよい。また、複素環式スピロ化合物から導かれる基や、架橋環式構造を有する複素環化合物から導かれる基をも含む。

飽和の単環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個を有する3員～7員のものが挙げられ、具体例としてはピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、オキシラニル基、チオラニル基、ジオキサニル基、アジリジニル基、イミダゾリジニル

基、ピラゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、テトラヒドロオキサゾリル基、テトラヒドロチアゾリル基、テトラヒドロイソオキサゾリル基、テトラヒドロイソチアゾリル基、ジオキサラニル基、オキサチオラニル基等が挙げられる。

不飽和の単環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個を有する4～7員のものが挙げられ、具体例としてはピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、チアジャゾリル基、オキサジャゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソオキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、ジヒドロピリジニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロキノリル基、ジヒドロイミダゾリル基、ジヒドロピラゾリル基、ジヒドロピラジニル基、ジヒドロピリダジニル基等が挙げられる。

多環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個を有する7～14員のものが挙げられ、具体的には、ベンゾフラニル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基、インドリニル基、インダゾリル基、インドリジニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、プリニル基、カルバゾリル基、キサントニル基、アクリジニル基、フェナジニル基、フェノキサ

ジニル基、フェノチアジニル基、キヌクリジニル基等が挙げられる。

また、シクロアルキル基とアルキル基の組み合わせの例としては、シクロアルキル-アルキル基が挙げられ、特に C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-12} アルキル基が好ましい。

またアリール基とアルキル基の組み合わせの例としては、 C_{6-10} アリール- C_{1-12} アルキル基が好ましい。

また、これらの炭化水素基及び複素環式基に置換し得る基としては、 $-Q^{201}-Q^{202}-Q^{203}-Q^{204}-Q^{205}-Q^{206}-Q^{207}$ が挙げられる。ここで Q^{201} は単結合、炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基または複素環式基を示す。 Q^{202} は単結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-C$ (アルキル) $=N-$ 、 $-N$ (アルキル)-または $-S-$ を示す。 Q^{203} は単結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 又は $-CONH-$ を示す。 Q^{204} は単結合、炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、芳香族炭化水素基、または複素環式基を示す。 Q^{205} は単結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-N$ (アルキル)-を示す。 Q^{206} は単結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ または $-S-$ を示す。 Q^{207} は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、オキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、アジド基、シアノ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{2-6} アルカノイルアミノ基、ジ C_{2-6} アルカノイルアミノ基、カルボキシアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、ジ C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、複素環式基、芳香族炭化水素基、シクロアルケニル基、複素環オキシ基、又は芳香族炭化水素-オキシ基を示す。ここで、炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、複素環式基、複素環式-オキシ基、芳香族炭化水素基又は芳香族炭化水素-オキシ基には、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C

C_{2-6} アルケニル基、カルボキシアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、ホルミル基、 C_{2-6} アルカノイル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アジド基、アミジノ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、 C_{7-16} アラキル基、チオキソ基、 C_{2-7} アルカノイル基、 C_{2-7} チオアルカノイル基、チオホルミル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルバモイルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルバモイル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、 C_{2-7} アルカノイルアミノ基、 C_{2-7} アルカノイル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、チオ C_{2-7} アルカノイルアミノ基、チオ C_{2-7} アルカノイル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、ホルミルアミノ基、ホルミル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、チオホルミルアミノ基、チオホルミル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、 C_{2-7} アルカノイルオキシ基、ホルミルオキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基、アミノカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ基、アミノカルボニル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、メルカプト基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、アミノスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ基、アミノスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル (C_{1-6} ア

ルキル) アミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノスルホニル (C₁₋₆アルキル) アミノ基から選ばれる1~3個が置換していてもよい。

ここで、芳香族炭化水素基としてはC₆₋₁₄芳香族炭化水素基、例えばフェニル基、ナフチル基、インデニル基、アントラセニル基、ビフェニル基等が挙げられ、このうちフェニル基、ナフチル基が特に好ましい。複素環式基としては、前記の飽和又は不飽和の単環又は多環式複素環式基が挙げられ、例えばピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、オキシラニル基、チオラニル基、ジオキサニル基、ピロリル基、アジリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、テトラヒドロオキサゾリル基、テトラヒドロチアゾリル基、テトラヒドロイソオキサゾリル基、テトラヒドロイソチアゾリル基、ジオキサラニル基、オキサチオラニル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソオキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、ジヒドロピリジニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロキノリル基、ジヒドロイミダゾリル基、ジヒドロピラゾリル基、ジヒドロピラジニル基、ジヒドロピリダジニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイソキサゾリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロ

マニル基、インドリニル基、インダゾリル基、インドリジニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、プリニル基、カルバゾリル基、キサントニル基、アクリジニル基、フェナジニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、キヌクリジニル基等が挙げられる。これらのうち、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、オキシラニル基、ジオキサニル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミタゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ジオキサラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ジヒドロピリジニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロキノリル基、ジヒドロイミダゾリル基、ジヒドロピラゾリル基、ジヒドロピラジニル基、ジヒドロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基が好ましく、特にピロリジニル基、ピペリジニル基、ヒペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ジオキサラニル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基が好ましい。

式(1)中、Xは-S-、-SO-又は-SO₂-を示すが、このうち-SO-又は-SO₂-が好ましく、特に-SO₂が好ましい。

式(1)中、R¹は、-C(R⁵)(R⁶)(R⁷)、-N(R⁸)(R⁹)、-X¹R¹⁰、又は-X²R¹¹を示す。このうち、-C(R⁵)(R⁶)(R⁷)であ

る場合が好ましく、特に R^5 と R^6 が一緒になって置換基を有してもよい環状炭化水素基若しくは置換基を有してもよい複素環式基を形成する場合が好ましい。

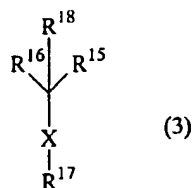
式(1)中、 R^2 は $-Q^{21}-Q^{22}-Q^{23}-Q^{24}$ を示す。このうち、 R^2 は Q^{21} 、 Q^{22} 及び Q^{23} が単結合であり、 Q^{24} が A^{23} で A^{23} が水素原子又はアルキル基である場合が好ましい。

また、 R^1 と R^2 が一緒になって置換基を有していてもよい環状炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環式基又は $=C(R^{12})(R^{13})$ を形成してもよい。

式(1)中、 R^3 は $-Q^{31}-Q^{32}-Q^{33}-Q^{34}$ を示す。このうち、 R^3 としては、 $-A^{33}$ 、 $-CO-A^{33}$ 、又は $-COOA^{33}$ であって、 A^{33} が水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基である場合が好ましい。

また R^4 は $-Q^{41}-Q^{42}-Q^{43}-Q^{44}$ を示す。このうち、 R^4 としては $-A^{43}$ であって、 A^{43} が置換基を有していてもよい環状炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基である場合が好ましい。

本発明において特に好ましい化合物は、式(1)における R^1 が置換基を有していてもよい複素環式基であり、 R^2 が水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、 R^3 が置換基を有していてもよい環状炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基であり、かつ R^4 が置換基を有していてもよい環状炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基である化合物であり、下記式(3)で表される。



(式中、 R^{15} は置換基を有していてもよい複素環式基を示し、 R^{16} は置換基を有していてもよい環状炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示

し、 R^{17} は置換基を有していてもよい環状炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示し、 R^{18} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し、 X は $-S-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を示す)

R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} で示される複素環式基としては、前記で説明した複素環式基が挙げられる。また R^{16} 及び R^{17} で示される環状炭化水素基としては、前記で説明した環状炭化水素基が挙げられる。またこれらの基上の置換基も前記のものが挙げられる。 X は $-SO$ 又は $-SO_2-$ が好ましく、特に $-SO_2$ が好ましい。

R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} で示される複素環式基は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個を有する3～7員の飽和若しくは4～7員の不飽和の単環式複素環式基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個を有する7～14員の多環式複素環式基が好ましい。

R^{16} 及び R^{17} で示される環状炭化水素基は、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数4～7のシクロアルケニル基、炭素数6～14の単環若しくは多環式の芳香族炭化水素基、炭素数7～11のスピロ炭化水素基、炭素数7～10の架橋環式炭化水素基、又は炭素数8～14の縮合多環式炭化水素基が好ましい。

R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} の環状炭化水素基又は複素環式基に置換し得る基としては前記 $-Q^{201}-Q^{202}-Q^{203}-Q^{204}-Q^{205}-Q^{206}-Q^{207}$ で表される基が挙げられる。

さらに、 R^{16} 及び R^{17} で示される環状炭化水素基としては、炭素数6～14の単環又は多環式芳香族炭化水素基、さらにフェニル基、ナフチル基、インデニル基、アントラセニル基が好ましく、特にフェニル基が好ましい。ここで、当該炭化水素基にはハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、ホルミル基、 C_{2-6} アルカノイル基、カルボキシ基、カルボキシアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、 C_{2-7} アルケニルオキシ基、

ヒドロキシ基、チオキソ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、メルカプト基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基から選ばれる1～3個が置換していてもよい。

また、 R^{16} 及び R^{17} で示される複素環式基としては、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、オキシラニル基、チオラニル基、ジオキサニル基、ピロリル基、アジリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、テトラヒドロオキサゾリル基、テトラヒドロチアゾリル基、テトラヒドロイソオキサゾリル基、テトラヒドロイソチアゾリル基、ジオキサラニル基、オキサチオラニル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソオキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、ジヒドロピリジニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロキノリル基、ジヒドロイミダゾリル基、ジヒドロピラゾリル基、ジヒドロピラジニル基、ジヒドロピリダジニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズジオキサニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイソオキサゾ

リル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基、インドリニル基、インダゾリル基、インドリジニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、ナフチルジニル基、プリニル基、カルバゾリル基、キサンテニル基、アクリジニル基、フェナジニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、キヌクリジニル基等が挙げられる。これらのうち、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、オキシラニル基、ジオキサニル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ジオキサラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ジヒドロピリジニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロキノリル基、ジヒドロイミダゾリル基、ジヒドロピラゾリル基、ジヒドロピラジニル基、ジヒドロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基が好ましく、特にテトラヒドロピラニル基、ピペリジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基が好ましい。これらの複素環式基にはハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、ホルミル基、 C_{2-6} アルカノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、 C_{2-7} アルケニルオキシ基、ヒドロキシ

基、チオキソ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、メルカプト基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基から選ばれる1～3個が置換していてもよい。

さらに、 R^{15} で示される複素環式基としては、前記 $-Q^{201}-Q^{202}-Q^{203}-Q^{204}-Q^{205}-Q^{206}-Q^{207}$ が置換していてもよいピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、オキシラニル基、チオラニル基、ジオキサニル基、ピロリル基、アジリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、テトラヒドロオキサゾリル基、テトラヒドロチアゾリル基、テトラヒドロイソオキサゾリル基、テトラヒドロイソチアゾリル基、ジオキサラニル基、オキサチオラニル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソオキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、ジヒドロピリジニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロキノリル基、ジヒドロイミダゾリル基、ジヒドロピラゾリル基、ジヒドロピラジニル基、ジヒドロピリダジニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズジオキサ

ニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基、インドリニル基、インダゾリル基、インドリジニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、プリニル基、カルバゾリル基、キサンテニル基、アクリジニル基、フェナジニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、キヌクリジニル基等が好ましい。これらのうち、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、オキシラニル基、ジオキサニル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ジオキサラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピペジニル基、ピリダジニル基、ジヒドロピリジニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロキノリル基、ジヒドロイミダゾリル基、ジヒドロピラゾリル基、ジヒドロピラジニル基、ジヒドロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基が好ましく、特にテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ピペリジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、クロメニル基が好ましい。ここで、当該複素環式基にはハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、カル

ボキシル基、カルボキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{2-6} アルケニル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素-スルホニル C_{1-6} アルキル基、複素環- C_{1-6} アルキルアミノ基、複素環式基、複素環- C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素チオ C_{1-6} アルキル基、アジド- C_{1-6} アルキル基、アミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-8} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル基、(ヒドロキシ C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルカノイルアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素スルホニルアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、カルバモイルアミノ C_{1-6} アルキル基、N-アルキルカルバモイルアミノ C_{1-6} アルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアミノ C_{1-6} アルキル基、アミノスルホニルアミノ C_{1-6} アルキル基、N-アルキルスルホニルアミノ C_{1-6} アルキル基、N, N-ジアルキルスルホニルアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素 C_{1-6} アルキルアミノ基、複素環 C_{1-6} アルキルアミノ基、カルバモイルオキシ C_{1-6} アルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシ C_{1-6} アルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素オキシカルボニルオキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素スルホニルアミノ- C_{1-6} アルカノイルアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキルアミノ基、アミノ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキルアミノ基、カルボキシアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6}

C_6 アルキルスルホニルアミノ C_{1-6} アルキル基、アミノ C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、 N, N -ジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、複素環カルボニル基、複素環カルボニルアミノ基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素カルボニル基、 C_{6-14} 芳香族カルボニルアミノ基、複素環 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、複素環 C_{2-6} アルケニルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素アルケニルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素カルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、複素環カルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシオキサリルアミノ C_{1-6} アルキル基、カルバモイル基、 $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、 N, N -ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、 C_{1-6} アルキル- C_{3-8} シクロアルキルカルバモイル基、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、複素環カルバモイル基、 C_{1-6} 芳香族カルバモイル基、複素環カルボニルヒドラゾノメチル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素カルボニルヒドラゾノメチル基、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル C_{1-6} アルキルカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、ヒドラジノカルボニル基又は $N-C_{1-6}$ アルキルヒドラジノカルボニル基、チオホルミルアミノ- C_{6-14} 芳香族炭化水素-チオカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、チオホルミル- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{6-14} 芳香族炭化水素-チオカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、ホルミルアミノ- C_{6-14} 芳香族炭化水素-カルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、ホルミル- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{6-14} 芳香族炭化水素-カルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルカノイル-複素環-カルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、ジ (C_{2-6} アルカノイル) アミノ C_{1-6} アルキル基、ジ (C_{1-6} アルコキシカルボニル) アミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル-複素環-カルボニル基、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6}

₆アルコキシアミノカルボニル基、(ヒドロキシ) (C₁₋₆アルキル) アミノカルボニル基、(C₁₋₆アルコキシ) (C₁₋₆アルキル) アミノカルボニル基、N' - C₁₋₆アルキルヒドラジノカルボニル基、N' , N' - ジC₁₋₆アルキルヒドラジノカルボニル基、N, N' - ジC₁₋₆アルキルヒドラジノカルボニル基、N, N' , N' - トリC₁₋₆アルキルヒドラジノカルボニル基、N' - (複素環 - カルボニル) - ヒドラジノカルボニル基、ホルミル基、ヒドロキシイミノ基、C₁₋₆アルコキシイミノ基、ビス (C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル) アミノC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ - C₁₋₆アルキル - 複素環式基、C₁₋₆アルコキシ - C₁₋₆アルキル - 複素環式基、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノC₁₋₆アルキル - 複素環式基、アミノC₁₋₆アルキル - 複素環式基、N - C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル - 複素環式基、N, N - ジC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル - 複素環式基、ヒドロキシ - 複素環式基、C₁₋₆アルコキシ - 複素環式基、カルボキシ - C₂₋₅アルケニル基、オキソ基 (ここで、C₆₋₁₄芳香族炭化水素基又は複素環式基には、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、ホルミル基、C₂₋₆アルカノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノC₁₋₆アルキル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオキソ基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、アミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C₁₋₆アルキルカルバモイル基、ジC₁₋₆アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、C₁₋₆アルキルチオカルバモイル基、ジC₁₋₆アルキルチオカルバモイル基、C₂₋₇アルカノイルアミノ基、C₂₋₇アルカノイル (C₁₋₆アルキル) アミノ基、チオC₂₋₇アルカノイルアミノ基、チオC₂₋₇アルカノイル (C₁₋₆アルキル) アミノ基、ホルミルアミノ基、ホルミル (C₁₋₆アルキル) アミノ基、チオホルミルアミノ基、チオホルミル (C₁₋₆アルキル) アミノ基、C₂₋₇アルカノイルオキシ基、ホルミルオキシ基、メルカプト基、C

C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基が置換していてもよい。)が置換していてもよい。

本発明の一般式(1)で示される化合物には、立体異性体あるいは不斉炭素原子に由来する光学異性体が存在することもあるが、これらの立体異性体、光学異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。また、本発明化合物のS-オキシドは、硫黄原子を含む複素環式基の場合に存在し、当該S-オキシドには、モノオキシド及びジオキシドのいずれも含まれる。

本発明の一般式(1)で示される化合物の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩および硫酸塩等の鉱酸塩類、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、並びに酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩およびマンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類等を挙げることができる。

また、一般式(1)で示される化合物が酸性基を有する場合には、アルカリ金属イオンまたはアルカリ土類金属イオンの塩となってもよい。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。

以下に、本発明の一般式(1)で示される化合物の製造方法について説明する。

本発明の一般式(1)で示される化合物、その塩およびそれらの溶媒和物は、既知の一般的化学的な製造方法の組み合わせにより製造することができ、以下に代表的な合成法を説明する。

なお、本発明化合物を合成する際に、窒素原子、水酸基、カルボキシ基等の

置換基を保護する必要がある場合には、適宜除去可能な公知の一般的な保護基により保護されていても良く、これらの保護基は必要な時に有機化学的一般的な方法により除去できる。

XがSとなるスルフィド化合物(1)は、チオール化合物を炭素に置換若しくは付加させて製造することができる(下記式2、4、5)。

XがSOとなるスルフィニル化合物(1)は、スルフィド化合物を酸化することにより製造できる(下記式2)。

XがSO₂となるスルホニル化合物(1)は、スルホニル化合物(R¹及び／又はR²及び／又はR³=H)に置換基(R¹及び／又はR²及び／又はR³)を縮合させて製造してもよく、スルフィド化合物(XがS)又はスルフィニル化合物(XがSO)を酸化して製造してもよい(下記式1、2)。さらには、スルフィン酸化合物を炭素に置換若しくは付加させても製造することができる(下記式3、4、5)。あるいは、これらの手法を組み合わせても製造できる。

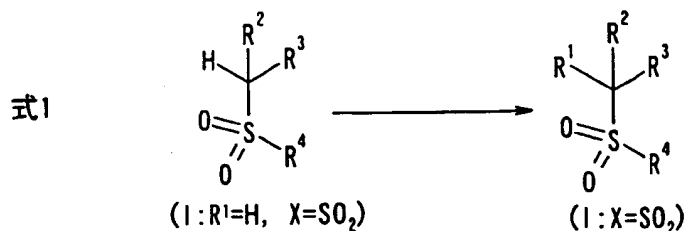
製造した化合物(1)の置換基部分はさらに構造変換が可能である。すなわち、R¹及び／又はR²及び／又はR³及び／又はR⁴を公知の方法により、異なる置換基に変換することができる。

例えば、ビニル基、シリル基などで保護された水酸基を有するアルキル基をR¹及び／又はR²及び／又はR³及び／又はR⁴に有する化合物(1)は公知の方法により脱保護してヒドロキシアルキル基に変換できる。さらに、水酸基部分は公知の方法により、エステル、カルボネート、カルバメート、ハロゲン、又はスルホネートなどの官能基へと導くことができる。あるいはこれらのうち幾つかは炭化水素、アルコキシ、アミン、アミド、又はスルフィドなどの置換基若しくは官能基へと公知の方法により導くことができる。また、他のR¹、R²、R³又はR⁴と環状部分を形成させることができる。

このような変換は水酸基以外の様々な官能基について可能であり、その変換方法は公知の技術で行うことができる。これらの変換工程に用いる試薬、溶媒及び

反応条件は、この分野の当業者に周知のものを用いればよい。

スルホニル化合物（1：X=SO₂）の製造法：式1



例えば、公知であるか又は公知の方法によって製造できるR¹が水素原子、XがSO₂である化合物（1）と求電子試薬を塩基存在下、不活性溶媒中反応させることにより、種々のR¹を有する化合物（1）を得ることができる。ここで、R¹は求電子試薬との分子間反応により独立した置換基としても導入できるが、側鎖に求電子官能基を有するR²との分子内反応によりR²と一緒になって環状構造とすることも可能である。

具体的には、化合物（1：R¹=H, X=SO₂）及び等量～過剰量の塩基に対し不活性溶媒中で、等量～過剰量の求電子試薬を加えて反応させる。

反応温度は通常－78℃～200℃である。

反応時間は通常0.5時間～1日である。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、などを単独あるいはこれらの2種類以上を混合して用いることが出来る。中でも、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、トルエンなどが好ましい。

用いることができる求電子試薬としては、R¹－Y〔式中、Yは脱離基を示す。〕、カルボニル化合物（アルデヒド、ケトン、エステル、アミド等）、エポキシ化合物等が挙げられる。あるいは求電子官能基として、Y、カルボニル基、エポキシ基を含むR²を用いても良い。

Yで示される脱離基としては、ハロゲン原子（塩素、臭素、ヨ素等）、ハロゲ

ン化されていてもよい炭素数1から6のアルキルスルホニルオキシ基（メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）、置換基を有していてもよい炭素数6から10のアリールスルホニルオキシ基等が挙げられる。アリールスルホニルオキシ基の置換基としては、1乃至3個のハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基等が挙げられる。

脱離基の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、1-ナフタレンスルホニルオキシ基、2-ナフタレンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

用いることができる塩基としては、アルキルリチウム（例えば、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物（例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド類（例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド）；アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の水酸化物（例えば、水酸化銀、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム）；アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸銀）；アルカリ金属の炭酸水素塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム）；酸化銀等が挙げられる。

また、スルホニル化合物（1：X=SO₂）は、公知又は公知の方法によって製造できるR¹が水素原子、XがSO₂である化合物（1）と1から3当量のR¹-OHを縮合剤存在下に不活性溶媒中で反応させることによっても製造するこ

とができる。

反応温度は通常 -20°C ～ 200°C 、好ましくは 0°C ～ 150°C である。

反応時間は通常0.5時間～3日である。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒が挙げられ、これらの2種類以上を混合して用いることも出来る。これらの中では、テトラヒドロフラン、トルエン等が好ましい。

用いることができる縮合剤としては、シアノメチレン トリアルキルホスホラン（例えばシアノメチレン トリメチルホスホラン、シアノメチレン トリー n -ブチルホスホラン）；トリアリールホスフィン（例えば、トリフェニルホスフィン）又はトリアルキルホスフィン（例えば、トリブチルホスフィン）のいずれかとアゾジカルボン酸化合物（例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジピペリジンアミド、アゾジカルボン酸ビスジメチルアミド）等を挙げることができる。

R^1 が SR^{10} であるスルホニル化合物 ($1 : X = SO_2$) の製造法

公知又は公知の方法によって製造できる R^1 が水素原子、 X が SO_2 である化合物(1)と1から3当量の $R^{10}S-Y$ (Y は前記と同じ。)を1から3当量の塩基（例えば、水素化ナトリウム）の共存下、不活性溶媒中反応させることにより R^1 が SR^{10} であるスルホニル化合物 ($1 : X = SO_2$) を得ることができる。

反応温度は通常 -20°C ～ 150°C である。

反応時間は通常0.5時間～1日である。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、アミド系溶媒を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、ジメチルホルムアミド等が好ましい。

R^1 が R^2 と一緒になって $=CR^{12}R^{13}$ となったスルホニル化合物 ($1 : X$

=SO₂) の製造法

R¹ が水素原子、XがSO₂、R² が-CYR^{1 2} R^{1 3} [Yは前記と同じ。] で示される化合物(1)に塩基を作用させることによって、R¹ がR² と一緒になって=CR^{1 2} R^{1 3} となったスルホニル化合物(1:X=SO₂)を製造できる。

具体的には、公知又は公知の方法によって製造できるR¹ が水素原子、XがSO₂、R² が-CYR^{1 2} R^{1 3} [Yは前記と同じ。] で示される化合物を不活性溶媒中で等量～過剰量の塩基で処理する。

反応温度は-78℃～150℃であり、好ましくは-78℃～50℃である。

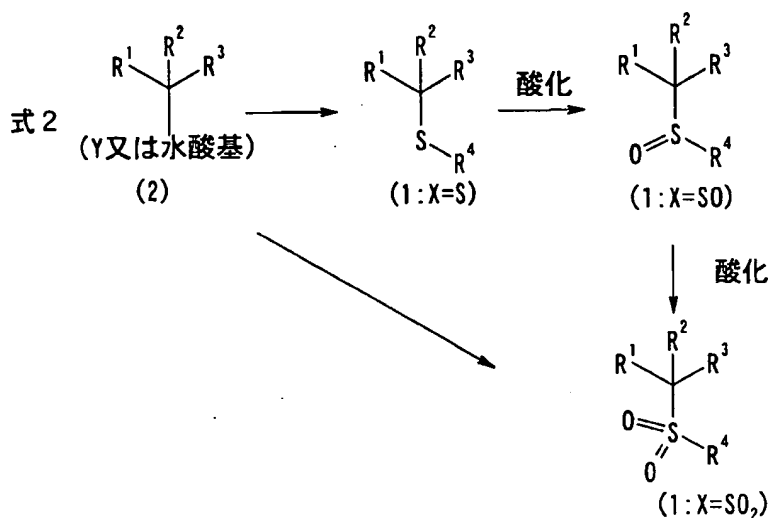
反応時間は0.5時間から1日である。

用いることができる不活性溶媒としては、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水等を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましい。

用いることができる塩基としては、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物(例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム)；アルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド類(例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド)；アルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド)；アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の水酸化物(例えば、水酸化銀、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム)；アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の炭酸塩(例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸銀)；アルカリ金属の炭酸水

素塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム）；アルキルリチウム（例えば、*n*-ブチルリチウム）又はアルキルグリニャール（例えば、メチルマグネシウムブロマイド）；酸化銀等の無機塩基、あるいはアミン類（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン）；塩基性複素環化合物（例えば、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、イミダゾール、2,6-ルチジン、コリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン）等の有機塩基等が挙げることができる。

スルフィド化合物（1 : X = S）、スルフィニル化合物（1 : X = SO）、スルホニル化合物（1 : X = SO₂）の製造法：式2



1) スルフィド化合物（1 : X = S）の製造法

化合物（2）をチオール化合物と塩基存在下、不活性溶媒中反応させることによりXがSである化合物（1）を得ることができる。

水酸基を有する化合物（2）は公知の方法により製造することができ、製造方法としては様々な例が知られているが、一例を以下に示す。R¹（C=O）R²で示されるアルデヒド又はケトンに、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル

などの不活性溶媒中で、当量から過剰量の R^3-M で示される有機金属試薬（金属としてはリチウム又はグリニャール試薬で代表されるマグネシウムを一般的に用いる）を加えて反応させることにより水酸基を有する化合物（2）を得ることができる。 R^3-M で示される有機金属試薬は、例えば、 R^3 が芳香環又は芳香族ヘテロ環の場合には、H. Gilmanらの論文J. Org. Chem. 1951, 16, 1788-1791又はF. Trecourtらの論文Tetrahedron 2000, 56, 1349-1460などに報告されているように、ハロゲン化アリールにアルキルリチウム試薬又はアルキルグリニャール試薬を加えて金属交換させることにより容易に調製することができる。脱離基Yを有する化合物（2）は水酸基を有する化合物（2）から公知の方法によって水酸基を脱離基に変換することにより製造することができる。

また、化合物（2）とチオール化合物のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属塩（例えばリチウム、ナトリウム、カリウム）を不活性溶媒中反応させることによってもXがSである化合物（1）を得ることができる。

反応温度は通常 -20°C ～ 200°C 、好ましくは室温～ 100°C である。R置換基が嵩高い化合物の場合には、これよりも高い反応温度が好ましい場合、又は封管中の反応が好ましい場合がある。

反応時間は通常0.5時間～1日である。

用いることができる塩基としては、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物（例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド類（例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド）；アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の水酸化物（例えば、水酸化銀、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、

水酸化バリウム) ; アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の炭酸塩 (例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸銀) ; アルカリ金属の炭酸水素塩 (例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム) ; アルキルリチウム (例えば、*n*-ブチルリチウム) 又はアルキルグリニャール (例えば、メチルマグネシウムブロマイド) ; 酸化銀等の無機塩基、あるいはアミン類 (例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン) ; 塩基性複素環化合物 (例えば、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、イミダゾール、2, 6-ピリジン、コリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデセ-7-エン、1, 5-ジアザビシクロ [4, 3, 0] ノン-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン) 等の有機塩基等が挙げることができる。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキッド系溶媒、水を挙げることができる、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中でも、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましい。

化合物 (2) が脱離基 Y でなく水酸基を有する場合は、光延反応により縮合体を製造することができる。

公知又は公知の方法によって製造できる水酸基を有する化合物 (2) と 1 から 3 当量のチオフェノール化合物を、1 から 3 当量のトリアリールフォスフィン (例えば、トリフェニルフォスフィンなど) 又はトリアルキルフォスフィン (例えば、トリブチルフォスフィン) 及び 1 当量~2 当量アゾジカルボン酸化合物 (例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジピペリジンアミド、アゾジカルボン酸ビスジメチルアミド) 共存下、不活性溶媒中で反応させることにより化合物 (1) を製造できる。

反応温度は通常 -20℃~150℃、好ましくは室温~80℃である。R 置換基が嵩高い化合物の場合には、これよりも高い反応温度が好ましい場合、又は封管

中の反応が好ましい場合がある。

反応時間は通常 0.5 時間～1 日である。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒を挙げることができ、これらの 2 種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、テトラヒドロフランが好ましい。

2) スルフィニル化合物 ($1 : X = SO$) の製造法

スルフィド化合物 ($1 : X = S$) を酸化することによりスルフィニル化合物 ($1 : X = SO$) を合成することができ、スルフィド化合物 (1) を酸化剤存在下、不活性溶媒中で反応させればよい。

反応温度は通常 $-20^{\circ}C \sim 200^{\circ}C$ 、好ましくは $0^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ である。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの 2 種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール等が好ましい。

用いることができる酸化剤としては、過酸化水素、有機過酸化合物 (例えば、過酢酸、メタクロロ過安息香酸)、メタ過沃素酸塩 (例えば、メタ過沃素酸ナトリウム)、硝酸アシル、四酸化二窒素、ハロゲン、N-ハロゲン化合物 (例えば、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド)、ヒドロペルオキシド (例えば、*t*-ブチルヒドロペルオキシド)、ヨードベンゼンジアセテート、ヨードベンゼンジクロリド、ジ亜塩素酸 *t*-ブチル、塩化スルフリル、一重項酸素、オゾン、セレンオキシド、セレニン酸等が挙げられる。また、チタニウムテトライソプロポキシド/酒石酸ジエチル/*t*-ブチルヒドロペルオキシド、チタニウムテトライソプロポキシド/酒石酸ジエチル/過酢酸等を用いることにより、光学活性なスルホキシド ($1 : X = SO$) を製造できる。

具体的には、スルフィド化合物 ($1 : X = S$) と 1 から 2 当量のメタクロロ

過安息香酸、過沃素酸ナトリウム、過酸化水素等の酸化剤を塩化メチレン、テトラヒドロフラン-水、メタノール等の不活性溶媒中0℃～100℃で約1時間から2日間攪拌すればよい。

3) スルホニル化合物 (1 : X = SO₂) の製造法

スルフィド化合物 (1 : X = S) 又はスルフィニル化合物 (1 : X = SO) を酸化することによりスルホニル化合物 (1 : X = SO₂) を合成することができ、スルフィド化合物 (1 : X = S) 又はスルフィニル化合物 (1 : X = SO) と酸化剤を不活性溶媒中で反応させればよい。

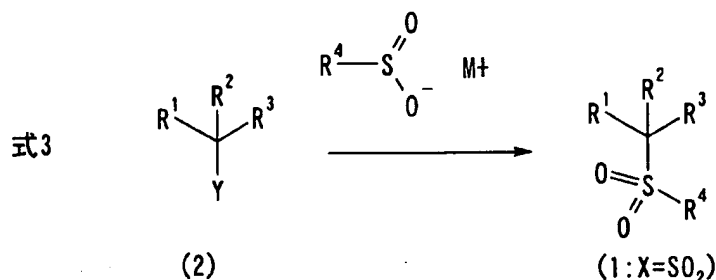
反応温度は通常-20℃～150℃、好ましくは0℃～80℃である。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、カルボン酸系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、酢酸等が好ましい。

用いることができる酸化剤としては、例えば、過酸化水素、過酸化水素-遷移金属触媒 (例えば、アンモニウムモリブデート、塩化鉄 (III) など)、有機過酸化合物 (例えば、過酢酸、メタクロロ過安息香酸など) メタ過沃素酸塩 (例えば、メタ過沃素酸ナトリウムなど)、ペルオキシ硫酸カリウム、過マンガン酸塩 (例えば、過マンガン酸カリウムなど)、過ホウ酸ナトリウム、ハロゲン、N-ハロゲン化合物 (例えば、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミドなど)、ヒドロペルオキシド (例えば、t-ブチルヒドロペルオキシドなど)、ヨードベンゼンジアセテート、ヨードベンゼンジクロリド、ジ亜塩素酸類 (例えば、次亜塩素酸ナトリウム、ジ亜塩素酸 t-ブチルなど)、一重項酸素、オゾン、セレンオキシド、セレニン酸などが用いることができる。好ましい反応条件としては、例えば、スルフィド化合物 (1 : X = S) と2当量～5当量の酸化剤 (例えば、メタクロロ過安息香酸、過沃素酸ナトリウム、過酸化水素、過

酸化水素-アンモニウムモリブデートなど)を塩化メチレン、テトラヒドロフラン-水、またはメタノール中0℃～100℃で約1時間から2日間攪拌すればよい。

スルホニル化合物(1: X=SO₂)の製造法: 式3



化合物(2)にスルホニル基を導入することにより、スルホニル化合物(1: X=SO₂)を合成することができ、化合物(2)をスルフィニル酸のアルカリ金属、アルカリ土類金属又はテトラブチルアンモニウム塩と反応させればよい。

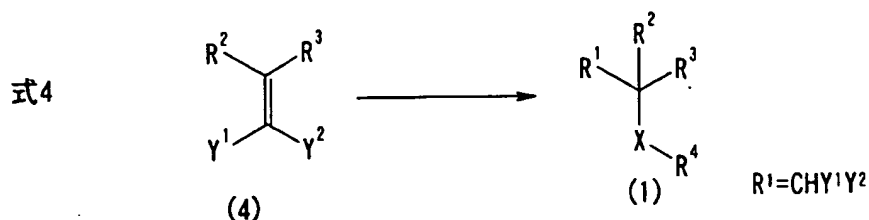
具体的には、化合物(2)及び等量から過剰量のスルフィン酸又はその塩を不活性溶媒中で反応させる。

反応温度は通常-20℃～200℃、好ましくは室温～100℃である。R置換基が嵩高い化合物の場合には、これよりも高い反応温度が好ましい場合、又は封管中の反応が好ましい場合がある。

反応時間は通常0.5時間～1日である。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、ブタノール、ジメトキシエタン等が好ましい。

スルフィド化合物(1: X=S)の製造法: 式4



スルフィド化合物（1：X=S）の製造法

①Y¹ 又はY² が電子吸引基の場合

公知又は公知の方法によって製造できる化合物（4）をマイケル反応に付すことにより化合物（1）を製造することができ、化合物（4）をチオール（R⁴ S H）と塩基存在下、反応させればよい。

具体的には、化合物（4）と等量から過剰量のチオールを不活性溶媒中、触媒量から等量の塩基存在下、反応させる。

反応温度は通常－20℃～100℃、好ましくは室温である。

反応時間は通常0.5時間～1日である。

電子吸引基としては、カルボニル基（アシル、エステル、カルボン酸、アミドなど）、シアノ基、ニトロ基、スルフィニル基、スルホニル基等が挙げられる。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、メタノール、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等が好ましい。

②R² がアルコキシ基又はスルフィド基の場合

公知又は公知の方法によって製造できる化合物（4）を酸触媒存在下で処理することにより化合物（1）を製造することができ、化合物（4）をチオールと酸の存在下反応させればよい。

具体的には、化合物（4）と等量から過剰量のチオールを不活性溶媒中、触媒量から等量の酸触媒存在下で反応させる。

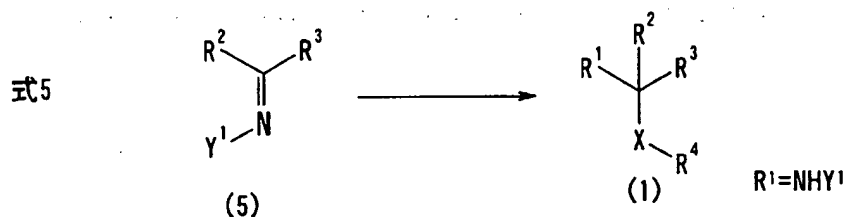
反応温度は通常 -20°C ～ 100°C 、好ましくは室温である。

反応時間は通常0.5時間～1日である。

用いることができる酸としては、パラトルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、塩化水素、酸性イオン交換樹脂等の水を含まない酸；トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、3フッ化ホウ素などのルイス酸触媒等が挙げられる。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、塩化メチレン等が好ましい。

スルフィド化合物（ $1 : X = S$ ）、スルホニル化合物（ $1 : X = SO_2$ ）の製造法：式5



1) スルフィド化合物（ $1 : X = S$ ）の製造法

イミンに対する求核置換反応により化合物（1）を製造することができ、具体的には、化合物（5）で示されるイミン又はイミニウム塩に対して、等量から過剰量のチオールを触媒量～過剰量の塩基若しくは酸の存在下に反応させればよい。化合物（5）はカルボニル化合物（ R^2COR^3 ）及び1級若しくは2級のアミン又はアミドを適切な溶媒中混合することにより調製できる。

反応温度は通常 0°C ～ 100°C 、好ましくは室温である。

反応時間は通常0.5時間～1日である。

用いることができる塩基としては、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素

化物（例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド類（例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtertブトキシド）；アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の水酸化物（例えば、水酸化銀、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム）；アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の炭酸塩（例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸銀）；アルカリ金属の炭酸水素塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム）；アルキルリチウム（例えば、n-ブチルリチウム）又はアルキルグリニャール（例えば、メチルマグネシウムブロマイド）；酸化銀等の無機塩基、あるいはアミン類（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン）；塩基性複素環化合物（例えば、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、イミダゾール、2,6-ピリジン、コリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン）等の有機塩基等が挙げることができる。

用いることができる酸としては、例えば、蟻酸、酢酸、安息香酸、パラトルエンスルホン酸、塩酸が挙げられる。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、水とテトラヒドロフランの混合溶媒系等が好ましい。

2) スルホニル化合物（1：X=SO₂）の製造法

イミンに対する求核置換反応により化合物（1）製造することができ、化合物

(5) で示されるイミン又はイミニウム塩に対して、等量から過剰量のスルフィンを触媒量～過剰量の酸の存在下に反応させればよい。

反応温度は通常 0℃～100℃、好ましくは室温である。

反応時間は通常 0.5 時間～1 日である。

用いることができる酸としては、例えば、蟻酸、酢酸、安息香酸、パラトルエンスルホン酸、塩酸が挙げられる。

化合物 (5) はカルボニル化合物 (R^2COR^3) 及び 1 級若しくは 2 級のアミン又はアミドを適切な溶媒中混合することにより調製できる。

また、化合物 (5) を単離することなく化合物 (1) を製造することも可能であり、例えば、アルデヒドに対して等量のアミド及び等量のスルフィンを過剰量の酸の存在下に不活性溶媒中で反応させればよい。

反応温度は 0℃～100℃、好ましくは室温である。

反応時間は 1 時間～1 日である。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの 2 種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、水とテトラヒドロフランの混合溶媒系等が好ましい。

本発明の化合物 (1)、特に式 (3) の化合物は、 β アミロイド蛋白の産生・分泌を強力に阻害するので、 β アミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症、その他のアミロイド沈着に関する疾患の予防治療薬として有用である。

本発明化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人一日当たり 1 mg から 1 g、好ましくは 10 mg から 300 mg の範囲である。また動物用としての投与量は、投与の目的（治療或いは予防）、処置すべき動物の種類や大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的には動物の体重 1 kg 当たり 0.1 mg から 200 mg、好ましくは 0.5 mg から 100 mg の範囲

である。この一日量を一日1回、あるいは2～4回に分けて投与する。また一日量は必要によっては上記の量を超えてもよい。

本発明化合物を含有する医薬組成物は投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明化合物を主剤とする医薬組成物の剤形としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。

注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また一回投与量を一の容器に収納してもよく、また多投与量を一の容器に収納してもよい。

また外用製剤として液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー、貼付剤等を例示できる。

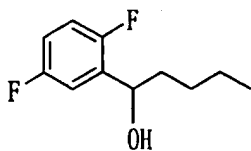
固形製剤としては本発明化合物とともに薬学上許容されている添加物を含み、例えば充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

実施例

以下、本発明を実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明の範囲は下記実施例に限定されることはない。なお、以下の実施例においてE体、Z体の記載がしていない場合、得られる化合物はE体又はZ体のいずれか一方である。

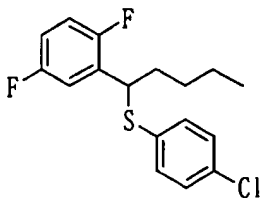
参考例1：1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1-ペンタノール



−78℃、アルゴン雰囲気下、1, 4-ジフルオロベンズアルデヒド (2.84 g, 20.0 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液にn-ブチルリチウム (1.52 M ヘキサン溶液, 14.5 ml, 22.0 mmol) を滴下した。反応溶液を攪拌しながら、2時間かけて−20℃まで昇温した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、次いで酢酸エチルで抽出した。抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (9% 酢酸エチル—ヘキサン) で精製し標記化合物 (2.62 g, 66%) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.28–1.50 (4H, m), 1.70–1.82 (2H, m), 1.91–1.95 (1H, br m), 4.98 (1H, dd, J = 11.7, 5.9 Hz), 6.88–7.00 (2H, m), 7.18 (1H, ddd, J = 8.8, 5.6, 3.2 Hz).

実施例1: 2-[1-[(4-クロロフェニル)チオ]ペンチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン



0℃において、1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1-ペンタノール (300 mg, 1.50 mmol) の塩化メチレン (6 ml) 溶液に4-クロロベンゼンチオール (435 mg, 3.00 mmol), トリフェニルホスフィン (798 mg, 3.00 mmol), およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル

(588 μ l, 3.00 mmol) を順じ加えた。反応溶液を室温で15時間攪拌し、次いで塩化メチレンで希釈後、1N水酸化ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順じ洗浄した。乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮し、得られた残渣を2度中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1回目1% 酢酸エチル-ヘキサン, 2回目ヘキサン) で精製し標記化合物 (266 mg, 54%) を無色油状物として得た。

IR (ATR) ν : 2958, 2931, 1624, 1595, 1574, 1493, 1475, 1425, 1389, 1234, 1215, 1171, 1095, 1012, 874, 814 cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.22-1.41 (4H, m), 1.78-1.88 (1H, m), 1.89-1.99 (1H, m), 4.48 (1H, ddd, $J=8.6, 6.6, 1.7$ Hz), 6.81-6.86 (1H, m), 6.90 (1H, td, $J=9.0, 4.6$ Hz), 7.06 (1H, ddd, $J=9.0, 5.8, 3.2$ Hz), 7.17 (4H, s).

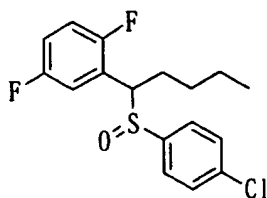
MS (m/z): 326 (M^+).

HRMS (EI): $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{S}$ (M^+) として

理論値: 326.0708

実測値: 326.0696

実施例2: 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルフィニル]ペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (異性体2-A及び異性体2-B)



0℃において、2-[1-[(4-クロロフェニル)チオ]ペンチル]-1,

4-ジフルオロベンゼン (515 mg, 1.58 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (301 mg, 1.74 mmol) を加えた後、室温で18時間攪拌した。さらに3-クロロ過安息香酸 (100 mg, 0.578 mmol) を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈した後、1N水酸化ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル—ヘキサン) で精製し、標記異性体 2-A (低極性) および標記異性体 2-B (高極性) (230 mg, 43%) を無色油状物として得た。得られた標記異性体 2-A はヘキサンより再結晶し無色針状結晶 (79.8 mg, 15%) として得た。

異性体 2-A

融点: 108.5–109.0°C.

IR (ATR) ν : 2929, 2854, 1493, 1275, 1132, 1174, 1086, 1043, 1011, 962, 862, 823, 735, 503 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.30–1.50 (4H, m), 1.96–2.06 (1H, m), 2.27–2.36 (1H, m), 4.03 (1H, ddd, $J=9.6, 6.1, 1.2\text{ Hz}$), 6.71 (1H, td, $J=9.1, 4.4\text{ Hz}$), 6.85–6.92 (1H, m), 7.07–7.12 (1H, m), 7.10 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

MS (m/z) 343 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析値: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{OS}$ として

理論値: C 59.56%; H 5.00%; Cl 10.34%;

F 11.08%; S 9.35%.

実測値: C 59.27%; H 4.91%; Cl 10.42%;

F 11.05%; S 9.45%.

異性体 2-B

IR (ATR) ν : 3078, 2958, 2931, 2862, 1574,
1495, 1425, 1390, 1213, 1090, 1051, 1012,
818, 741 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.83 (3H, t, $J=$
7.1Hz), 1.17-1.40 (4H, m), 1.94-2.05 (1H,
m), 2.24-2.34 (1H, m), 4.03 (1H, dd, $J=12.0$,
3.2Hz), 6.87-6.99 (3H, m), 7.26 (2H, d, $J=$
8.3Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

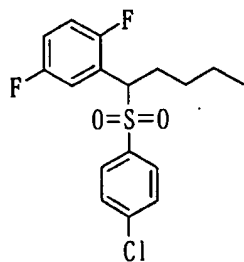
MS (m/z) 343 (M^++H).

HRMS (FAB): $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{OClF}_2\text{S}$ (M^++H) として

理論値: 343.0735

実測値: 343.0750

実施例 3: 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]ペンチル]-1,
4-ジフルオロベンゼン



2-[1-[(4-クロロフェニル)スルフィニル]ペンチル]-1,4-ジ
フルオロベンゼン (異性体 2-B) (150mg, 0.439mmol) の塩化
メチレン (5ml) 溶液に 3-クロロ過安息香酸 (98.8mg, 0.571
mmol) を加えた後、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希
釈した後、1N 水酸化ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。

乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル—ヘキサン) で精製し、標記化合物 (122 mg, 77%) を無色油状物として得た。

IR (ATR) ν : 3089, 2958, 2933, 2873, 1583, 1496, 1475, 1427, 1394, 1321, 1279, 1219, 1176, 1149, 1086, 1014, 829, 754 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.85 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.15–1.40 (4H, m), 2.03–2.14 (1H, m), 2.38–2.47 (1H, m), 4.51 (1H, dd, $J=10.5, 3.7\text{ Hz}$), 6.83 (1H, td, $J=9.0, 4.6\text{ Hz}$), 6.94–7.01 (1H, m), 7.25 (1H, ddd, $J=8.8, 5.4, 3.2\text{ Hz}$), 7.38 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

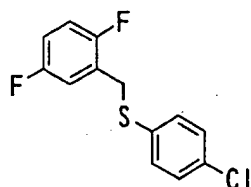
MS (m/z): 359 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

HRMS (FAB): $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) として

理論値: 359.0684

実測値: 359.0688

実施例4: 2-[(4-クロロフェニル)チオメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



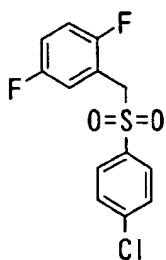
方法1: 0℃において、2,5-ジフルオロベンジルアルコール (5.00 g, 34.7 mmol) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に4-クロロベンゼンチオール (5.45 g, 38.2 mmol)、トリフェニルホスフィン

(11.1 g, 41.6 mmol)、およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル(8.16 ml, 41.6 mmol)を順に加えた。反応溶液を室温で4日間攪拌した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% 酢酸エチル—ヘキサン)で精製し標記化合物(2.68 g, 29%)を無色油状物として得た。

方法2: 4-クロロベンゼンチオール(3.86 g, 26.6 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(120 ml)溶液に炭酸カリウム(4.00 g, 29.0 mmol)、および2-ブロモメチル-1,4-ジフルオロベンゼン(5.00 g, 24.2 mmol)を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム(50 ml)、および水(20 ml)を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、水および飽和食塩水で洗浄し、次いで乾燥(MgSO₄)、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% 酢酸エチル—ヘキサン)で精製し標記化合物(6.41 g, 98%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.04 (2H, s), 6.85–7.00 (3H, m), 7.23 (4H, s).

実施例5: 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



方法1: 0℃において、2-[(4-クロロフェニル)チオメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(271 mg, 1.00 mmol)の塩化メチレン(5 ml)溶液に3-クロロ過安息香酸(225 mg, 1.30 mmol)を加えた

後、室温で15時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈後、飽和炭酸水素カリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、0℃に冷却した後、3-クロロ安息香酸 (450 mg, 2.60 mmol) を加え、次いで室温で15時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈後、飽和炭酸水素カリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (9% 酢酸エチル-ヘキサン) で精製し標記化合物 (210 mg, 69%) を無色固体物質として得た。

方法2: 0℃において、2-[(4-クロロフェニル)チオメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (6.54 g, 24.1 mmol) のメタノール (100 ml) 溶液に H_2O (16.4 ml)、30% H_2O_2 (16.4 ml, 145 mmol)、および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (425 mg, 0.344 mmol) を加え、1時間攪拌した後、室温で15時間攪拌した。析出した固体をろ取り、ろ液を約半量まで濃縮した。得られた水溶液を塩化メチレンで抽出した後、先に得られた固体を抽出液に溶解し、次いで水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮し、得られた残渣をヘキサンより再結晶し標記化合物 (6.34 g, 87%) を無色針状結晶として得た。

方法3: 4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (19.0 g, 95.5 mmol) のブタノール (200 ml) 懸濁液に2-ブロモメチル-1,4-ジフルオロベンゼン (12.3 ml, 95.5 mmol) を加えた後、5時間加熱還流した。析出した固体をろ取り、塩化メチレンに溶解した後、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) した。濃縮後、得られた固体をヘキサンより再結晶し標記化合物 (12.3 g, 43%) を無色針状結晶として得た。得られたろ液を塩化メチレンで抽出し、抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。得られた固体をヘキサンで洗浄し、次いでジエチルエーテルに溶解し、不要物を除去した後、濃縮した。得られた固体をヘキサン

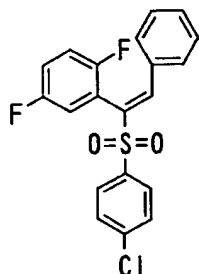
より再結晶し標記化合物 (12.7 g, 44%) を得た。

IR (ATR) ν : 3089, 2991, 2943, 1581, 1496,
1315, 1279, 1213, 1149, 1090, 1080, 1012,
958, 816, 779, 756, 729, 708, 646, 517,
469 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.36 (2H, s),
6.91 (1H, td, $J=9.0, 4.4$ Hz), 6.99–7.06 (1H,
m), 7.11 (1H, ddd, $J=8.3, 5.6, 3.2$ Hz), 7.45
(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

MS (m/z): 303 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例6: E-2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-フェニルエテニル]-1,4-ジフルオロベンゼン



窒素雰囲気下、0℃において、実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (303 mg, 1.00 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にカリウムヘキサメチルジシラジド (0.5 M トルエン溶液, 2.20 ml, 1.10 mmol) を加えた後、0℃で1時間攪拌した。反応溶液にベンズアルデヒド (127 mg, 1.20 mmol) を加えた後、室温で15時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した後、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル-ヘキサン) で精

製し、標記化合物 (220 mg, 56%) を無色固体として得た。得られた固体をメタノールより再結晶し、無色固体 (111 mg, 28%) を得た。NOE (nuclear Overhauser effect、核オーバーハウザー効果) 観測実験により標記化合物のオレフィンはE-体と決定した。

融点: 144.5–145.0℃.

IR (KBr) ν : 3068, 1637, 1581, 1489, 1450, 1419, 1315, 1246, 1155, 1086, 887, 814, 752, 725, 690, 648, 627, 613, 534, 467 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.88 (1H, td, $J=9.1, 4.4\text{ Hz}$), 7.06–7.18 (4H, m), 7.22–7.28 (2H, m), 7.30–7.36 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.09 (1H, s).

MS (m/z): 391 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析値: $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$ として

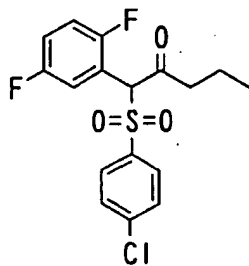
理論値: C 61.46%; H 3.35%; Cl 9.07%;

F 9.72%; S 8.20%.

実測値: C 61.39%; H 3.28%; Cl 8.95%;

F 9.82%; S 8.30%.

実施例7: 1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-ペンタノン



アルゴン気流下、-78℃において、実施例5で得られた2-[(4-クロロ

フェニル) スルホニルメチル] -1, 4-ジフルオロベンゼン (606 mg, 2.00 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に *n*-ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 1.27 ml, 2.00 mmol) を加えた後、室温まで昇温した。反応溶液を -78℃ に冷却後、塩化ブチリル (0.218 ml, 2.10 mmol) を滴下した。反応溶液を -78℃ で 1.5 時間攪拌し、次いで 1 N 塩酸 (2.0 ml) を加えた後、室温まで昇温した。反応溶液をジエチルエーテルで抽出後、抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル-ヘキサン) で精製した。得られた固体をヘキサンより再結晶し、標記化合物 (330 mg, 44%) を無色針状結晶として得た。

融点: 85.5-86.0℃.

IR (ATR) ν : 2968, 1724, 1581, 1491, 1394, 1335, 1323, 1155, 1088, 1034, 1011, 906, 829, 816, 758, 725, 615, 546, 469 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.90 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.52-1.68 (2H, m), 2.62 (1H, ddd, J = 18.1, 7.6, 6.8 Hz), 2.84 (1H, ddd, J = 18.1, 7.6, 6.8 Hz), 5.66 (1H, s), 6.95 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 7.02-7.08 (1H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.5 Hz).

MS (m/z) 372 (M⁺).

元素分析: C₁₇H₁₅ClF₂O₃S として

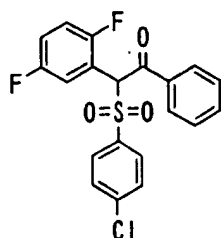
理論値: C 54.77%; H 4.06%; Cl 9.51%;

F 10.19%; S 8.60%.

実測値：C 54.47%；H 3.92%；Cl 9.68%；

F 10.26%；S 8.76%.

実施例 8：2-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-フェニル-1-エタノン



アルゴン気流下、 -78°C において、実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(303mg, 1.00mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液にn-ブチルリチウム(1.57Mヘキサン溶液, 0.701ml, 1.10mmol)を加えた後、室温まで昇温し、次いで10分間攪拌した。反応溶液を -78°C に冷却後、塩化ベンゾイル(0.140ml, 1.20mmol)を滴下した。反応溶液を -78°C で30分間攪拌した後、3時間かけて 0°C まで昇温した。反応溶液に1N塩酸(2.0ml)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順じ洗浄した後、乾燥(MgSO_4)し、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% 酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、得られた固体をヘキサンで洗浄し、標記化合物(200mg, 49%)を無色固体物質として得た。

融点： $179.5-180.0^{\circ}\text{C}$.

IR (ATR) ν : 1682, 1595, 1579, 1495, 1475, 1315, 1284, 1240, 1209, 1153, 1082, 991, 874, 766, 708, 687, 607, 547, 509, 453 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 6.54 (1H, s),

7.01–7.10 (2H, m), 7.34–7.38 (1H, m), 7.44–7.50 (4H, m), 7.58–7.65 (1H, m), 7.67 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.88–7.93 (2H, m).

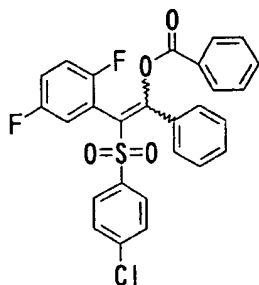
MS (m/z) 406 (M^+).

HRMS (EI): $C_{20}H_{13}ClF_2O_3S$ (M^+) として

理論値: 406.0242

実測値: 406.0230

実施例9: 2-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-フェニルエテニル=ベンゾアート



アルゴン気流下、 -78°C において、実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (303 mg, 1.00 mmol) のジメトキシエタン (5 ml) 溶液にn-ブチルリチウム (1.57 Mヘキサン溶液, 0.701 ml, 1.10 mmol) を加えた後、室温まで昇温し、次いで10分間攪拌した。反応溶液を -78°C に冷却後、塩化ベンゾイル (0.140 ml, 1.20 mmol) を滴下した。反応溶液を -78°C で30分間攪拌した後、3時間かけて 0°C まで昇温した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した後、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、次いで得られた固体を酢酸エチルより再結晶し、標記化合物 (80.0 mg, 26%) を無色固体物質として得た。

融点：224.5–227.0℃.

IR (ATR) ν : 1756, 1610, 1491, 1450, 1325,
1228, 1155, 1092, 1072, 1011, 808, 756, 694,
606, 553, 462 cm^{-1} .

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 6.97 (1H, ddd, $J=$
8.8, 4.4Hz), 7.02–7.09 (1H, m), 7.15–7.21
(3H, m), 7.23–7.30 (3H, m), 7.34 (2H, d, $J=$
8.5Hz), 7.51–7.57 (2H, m), 7.77 (2H, d, $J=$
8.5Hz), 8.02–8.06 (2H, m).

MS (m/z): 528 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

元素分析値: $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}$ として

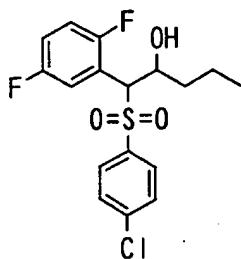
理論値: C 63.47%; H 3.35%; Cl 6.94%;

F 7.44%; S 6.28%.

分析値: C 63.04%; H 3.24%; Cl 6.92%;

F 7.39%; S 6.44%.

実施例10: 1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-(2,5-ジフ
ルオロフェニル)-2-ペンタノール



窒素雰囲気下、 -78°C において、実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(303mg, 1.00mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液にn-ブチルリチウム(1.60Mヘキサン溶液, 0.688ml, 1.10mmol)を加えた後、

−78℃で1時間攪拌した。反応溶液にブタナール(0.108ml, 1.20mmol)を加えた後、−78℃で2時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した後、乾燥(MgSO₄)し、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% 酢酸エチル−ヘキサン)にて低極性異性体を精製し、無色固体を得た。さらに、得られた固体をヘキサンで洗浄し、標記化合物(30.5mg, 8%)を無色固体として得た。

融点: 134.5–135.0℃.

IR (ATR) ν : 3502, 2966, 2931, 2873, 1585, 1491, 1309, 1277, 1227, 1173, 1147, 1084, 1083, 1014, 810, 756, 721, 613, 542, 445 cm^{−1}.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0.87 (3H, t, J=7.1Hz), 1.20–1.65 (4H, m), 3.06 (1H, d, J=2.2Hz), 4.48 (1H, s), 4.85–4.90 (1H, m), 6.84 (1H, td, J=9.1, 4.7Hz), 6.96–7.02 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.6Hz), 7.58 (2H, d, J=8.6Hz), 7.85 (1H, ddd, J=9.1, 5.4, 3.4Hz).

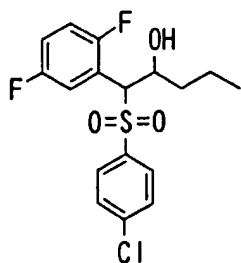
MS (m/z): 374 (M⁺).

HRMS (EI) m/z C₁₇H₁₇O₃ClF₂S (M⁺) として:

理論値: 374.0555

実測値: 374.0540

実施例11: 1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-ペンタノール



アルゴン気流下、 -78°C において、実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(3.03g, 10.0mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液にn-ブチルリチウム(1.57Mヘキサン溶液, 7.01ml, 11.0mmol)を加えた後、 -78°C で1時間攪拌した。反応溶液にブタナール(1.08ml, 12.0mmol)を滴下した後、室温まで昇温しながら15時間攪拌した。反応溶液を 0°C に冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した後、乾燥(MgSO_4)し、濃縮した。析出した固体をろ別し、ろ取した固体ヘキサンで洗浄した。ろ液、およびヘキサン洗浄液を合し、濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% 酢酸エチル-ヘキサン)にて高極性異性体を精製し、無色固体を得た。得られた無色固体をヘキサンより再結晶し、標記化合物(396mg, 11%)を無色針状結晶として得た。

融点： $76.5-78.0^{\circ}\text{C}$ 。

IR(ATR) ν : 3533, 2960, 1581, 1498, 1394, 1329, 1306, 1242, 1178, 1146, 1082, 987, 887, 754, 712, 644, 594, 515 cm^{-1} 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.82 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.22-1.53 (4H, m), 3.78 (1H, br s), 4.55-4.80 (2H, br m), 6.84 (1H, td, $J=9.0, 4.4\text{ Hz}$), 6.96-7.04 (1H, m), 7.15-7.26 (1H,

b r s), 7.39 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (m/z) 374 (M^+).

元素分析: $C_{17}H_{17}ClF_2O_3S$ として

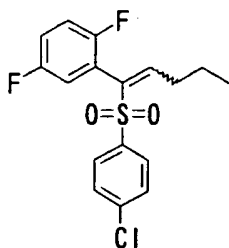
理論値: C 54.47%; H 4.57%; Cl 9.46%;

F 10.14%; S 8.55%.

実測値: C 54.27%; H 4.51%; Cl 9.44%;

F 10.20%; S 8.70%.

実施例12: 2-[1-[(4-クロロフェニル) スルホニル] -1-ペンテン
-1-イル] -1, 4-ジフルオロベンゼン



0℃において、1-[(4-クロロフェニル) スルホニル] -1-(2, 5-ジフルオロフェニル) -2-ペンタノール (204mg, 0.544mmol) の塩化メチレン (10ml) 溶液にトリエチルアミン (0.131ml, 0.942mmol)、およびメタンスルホニル=クロリド (0.0665ml, 0.856mmol) を加えた後、0℃で1時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈後、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解した後、0℃に冷却、次いでカリウムヘキサメチルジシラジド (0.5Mトルエン溶液、1.30ml, 0.650mmol) を加えた。反応溶液を3時間、0℃で攪拌した後、飽和塩化アンモニウムを加えた。得られた反応混合物を酢酸エチルで抽出した後、水、および飽和食塩水で順じ洗浄し、乾燥

(Mg SO₄) 後、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (15% 酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、次いで、得られた固体をヘキサンより再結晶を行ない標記化合物 (33.0 mg, 17%) を無色針状結晶として得た。

融点: 95.5–97.0°C.

IR (ATR) ν : 2960, 1645, 1579, 1489, 1421, 1311, 1252, 1198, 1165, 1140, 1086, 1012, 818, 769, 752, 640, 606, 552, 467 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.45–1.56 (2H, m), 2.00 (2H, br s), 6.89 (1H, td, J = 8.3, 4.4 Hz), 7.01–7.08 (2H, m), 7.31 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz).

MS (m/z) 356 (M⁺).

HRMS (EI): C₁₇H₁₅ClF₂O₂S (M⁺) として

理論値: 356.0449

実測値: 356.0450

元素分析値: C₁₇H₁₅ClF₂O₂S として

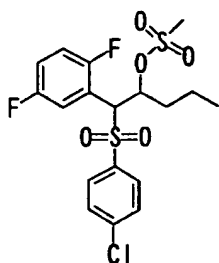
理論値: C 57.22%; H 4.24%; Cl 9.94%;

F 10.65%; S 8.99%.

実測値: C 56.80%; H 4.21%; Cl 10.04%;

F 10.65%; S 9.11%.

実施例 13: 1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-ペンチル=メタンスルホナート

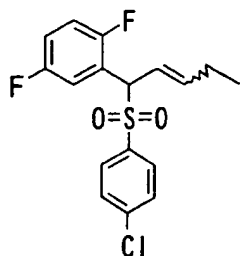


0℃において、実施例11で得られた1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-ペンタノール(449mg, 1.20mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液にトリエチルアミン(0.300ml, 2.16mmol)、およびメタンスルホニル=クロリド(0.150ml, 1.93mmol)を加えた後、0℃で2時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈後、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(15% 酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、標記化合物(503mg, 93%)を無色固体として得た。

IR(ATR) ν : 2966, 1498, 1350, 1176, 1149, 1086, 928, 879, 789, 752, 636, 592, 550, 525, 455 cm⁻¹.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 0.86(3H, t, J=7.1Hz), 1.33-1.61(3H, m), 1.88-1.96(1H, m), 3.21(3H, d, J=0.7Hz), 5.03(1H, d, J=7.7Hz), 5.58-5.66(1H, m), 6.83(1H, td, J=9.0, 4.4Hz), 6.97-7.05(1H, m), 7.33-7.40(1H, m, including 2H, d, J=8.3Hz at 7.35 ppm), 7.54(2H, d, J=8.3Hz).

実施例14: 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-ペンテン-1-イル]-1,4-ジフルオロベンゼン



1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-ペンチル=メタンスルホナート (200 mg, 0.442 mmol) の塩化メチレン (4 ml) 溶液に 1,8-ジアザビシクロ [5,4,0] ウンデカ-7-エン (69.1 μ l, 0.464 mmol) を室温で加えた後、15時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (8% 酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、標記化合物 (72.0 mg, 46%) を無色固体として得た。さらに、得られた固体をヘキサンより再結晶し無色固体 (60.0 mg) を得た。

融点: 99.0-100.0℃.

IR (ATR) ν : 1581, 1496, 1392, 1309, 1279, 1232, 1173, 1149, 1084, 978, 837, 816, 806, 758, 731, 710, 644, 598, 561, 521 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.12 (2H, m), 5.06 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.74-5.85 (2H, m), 6.92 (1H, td, $J=9.0, 4.4\text{ Hz}$), 6.97-7.04 (1H, m), 7.32 (1H, ddd, $J=8.5, 5.4, 3.2\text{ Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

MS (m/z) 374 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

元素分析値: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$ として

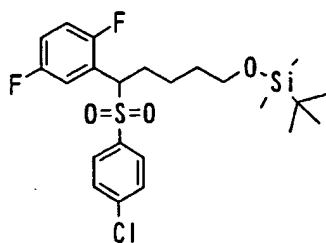
理論値: C 57.22%; H 4.24%; Cl 9.94%;

F 10.65%; S 8.99%.

分析値: C 57.15%; H 4.18%; Cl 9.90%;

F 10.74%; S 9.09%.

実施例15: 2-[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]ペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



アルゴン気流下、 -78°C において、実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(303mg, 1.00mmol)のジメトキシエタン(5ml)溶液に*n*-ブチルリチウム(1.57Mヘキサン溶液, 0.701ml, 1.10mmol)を加えた後、 -78°C で1時間、および室温で30分間攪拌した。反応溶液を -78°C に冷却後、4-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-ヨードブタン(0.260ml, 1.00mmol)を滴下した後、室温まで昇温しながら15時間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した後、乾燥(MgSO_4)し、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(8% 酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、標記化合物(401mg, 82%)を無色固体として得た。得られた固体をヘキサンより再結晶し、無色針状結晶を得た。

IR(ATR) ν : 2945, 2927, 2854, 1583, 1496, 1427, 1392, 1321, 1248, 1144, 1082, 1038, 1012, 941, 822, 775, 748, 708, 623, 542, 467 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : -0.02 (3H, s),
 -0.02 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.23-1.33 (2H,
 m), 1.42-1.58 (2H, m), 2.06-2.18 (1H, m),
 2.39-2.48 (1H, m), 3.53 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$),
 4.52 (1H, dd, $J=11.6, 2.6\text{Hz}$), 6.83 (1H, td,
 $J=9.0, 4.4\text{Hz}$), 6.94-7.00 (1H, m), 7.22-
 7.26 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.53
 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

MS (m/z) 489 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析値: $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{SSi}$ として

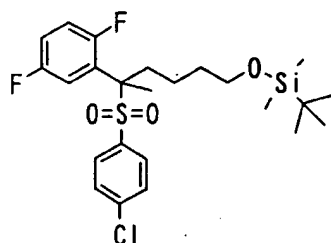
理論値: C 56.48%; H 6.39%; Cl 7.25%;

F 7.77%; S 6.56%.

分析値: C 56.29%; H 6.28%; Cl 7.29%;

F 7.75%; S 6.70%.

実施例16: 2-[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-メチルペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



アルゴン気流下、 -78°C において、2-[5-(*t*-ブチルジメチルシリル
 オキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]ペンチル]-1,4-ジ
 フルオロベンゼン (205mg, 0.419mmol) のテトラヒドロフラン
 (4ml) 溶液に *n*-ブチルリチウム (1.57Mヘキサン溶液, 0.294

ml, 0.461 mmol)を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応溶液を-78℃に冷却後、ヨードメタン(0.339 ml, 0.545 mmol)を滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した後、乾燥(MgSO₄)し、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(6% 酢酸エチルーヘキサン)で精製し、標記化合物(168 mg, 80%)を無色油状物として得た。

IR (ATR) ν : 2952, 2929, 2856, 1583, 1496, 1473, 1392, 1311, 1255, 1192, 1149, 1090, 1014, 833, 760, 710, 629, 552 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : -0.01 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.05-1.18 (1H, m), 1.29-1.41 (1H, m), 1.52-1.60 (2H, m), 1.81 (3H, d, J=2.9 Hz), 1.95-2.05 (1H, m), 2.61-2.71 (1H, m), 3.57 (2H, t, J=6.1 Hz), 6.82-6.88 (1H, m), 6.98-7.07 (2H, m), 7.38 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.40 (2H, d, J=9.1 Hz).

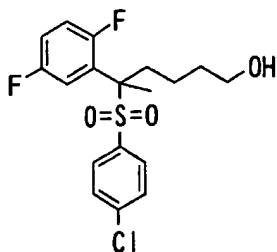
MS (m/z) 503 (M⁺).

HRMS (FAB): C₂₄H₃₄ClF₂O₃SSi (M⁺+H) として

理論値: 503.1655

分析値: 503.1704

実施例17: 5-(4-クロロフェニルスルホニル)-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ヘキサノール



2-[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-メチルペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (164 mg, 0.326 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド (1 M テトラヒドロフラン溶液, 0.978 ml, 0.978 mmol) を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応溶液をジエチルエーテルで希釈後、飽和塩化アンモニウム、水、および飽和食塩水で順じ洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、標記化合物 (122 mg, 96%) を無色油状物として得た。

IR (ATR) ν : 3516, 3089, 2939, 2870, 1583, 1495, 1475, 1412, 1394, 1306, 1279, 1188, 1146, 1088, 1070, 1012, 823, 758, 710, 679, 649, 602, 546, 474 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.09–2.20 (1H, m), 1.23 (1H, br s), 1.34–1.46 (1H, m), 1.63 (1H, quint, *J* = 7.1 Hz), 1.82 (3H, d, *J* = 2.7 Hz), 1.98–2.07 (1H, m), 2.71 (1H, td, *J* = 13.0, 3.4 Hz), 3.63 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 6.83–6.90 (1H, m), 6.99–7.06 (2H, m), 7.38 (4H, s).

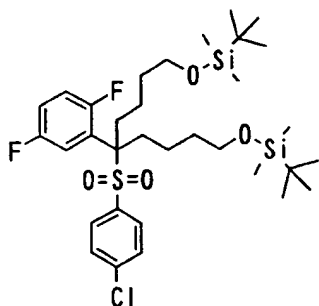
MS (*m/z*) 389 (M⁺+H).

HRMS (FAB) : $C_{18}H_{20}ClF_2O_3S$ ($M^+ + H$) として

理論値 : 389.0790

分析値 : 389.0795

実施例 18 : 2-[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[4-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ブチル]-1-(4-クロロフェニルスルホニル)ペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



アルゴン気流下、 -78°C において、実施例 15 で得られた 2-[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]ペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (250 mg, 0.511 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に *n*-ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 0.358 ml, 0.562 mmol) を加えた後、室温まで昇温した。反応溶液を -78°C に冷却後、4-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-ヨードブタン (0.146 ml, 0.562 mmol) を滴下した後、室温で 3 日間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した後、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (6% 酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、標記化合物 (167 mg, 48%) を無色固体として得た。

IR (ATR) ν : 3082, 2927, 2856, 1583, 1495, 1462, 1308, 1250, 1146, 1080, 1012, 833,

758, 675, 646, 607, 579, 544, 455 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.03 (12H, s),
0.87 (18H, s), 1.25–1.70 (8H, m), 2.23–
2.34 (2H, m), 2.40–2.48 (2H, m), 3.58–3.68
(4H, m), 6.74–6.82 (1H, m), 6.97–7.06 (2H,
m), 7.30 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=$
8.8Hz).

MS (m/z) 675 (M^++H).

HRMS (FAB): $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{SSi}_2$ (M^++H) として

理論値: 675.2938

分析値: 675.2900

元素分析値: $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{SSi}_2$ として

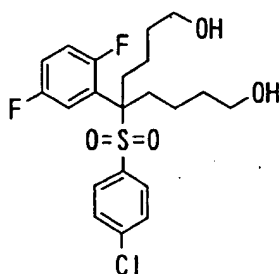
理論値: C 58.68%; H 7.91%; Cl 5.25%;

F 5.63%.

分析値: C 58.63%; H 7.91%; Cl 5.32%;

F 5.69%.

実施例19: 5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-1,9-ノナンジオール



2-[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[4-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ブチル]-1-(4-クロロフェニルスルホニル)ペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (158mg, 0.234mmol) のテト

ラヒドロフラン (4 ml) 溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド (1 M テトラヒドロフラン溶液, 0.702 ml, 0.702 mmol) を加えた後、室温で24時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、得られた残渣をジエチルエーテルに溶解し、次いで水、および飽和食塩水で順じ洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% メタノール-塩化メチレン) で精製し無色固体物質を得た。得られた固体物質を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し標記化合物 (97.0 mg, 93%) を無色固体として得た。

融点: 107.0–108.5°C.

IR (ATR) ν : 3275, 2939, 1572, 1495, 1414, 1306, 1261, 1140, 1078, 1066, 847, 812, 754, 710, 679, 644, 606, 544, 474, 449 cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36–1.82 (10H, m), 2.24–2.35 (2H, m), 2.47–2.57 (2H, m), 3.70 (4H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.79 (1H, ddd, $J=12.4, 8.3, 4.6\text{ Hz}$), 6.97–7.08 (2H, m), 7.29 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

MS (m/z) 447 (M^++H).

HRMS (FAB): $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}$ (M^++H) として

理論値: 447.1208

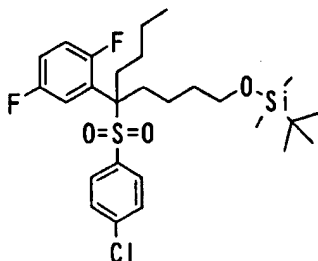
実測値: 447.1227

元素分析値: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C 55.87%; H 5.69%; Cl 7.85%;
F 8.42%; S 7.10%.

分析値: C 55.62%; H 5.40%; Cl 7.89%;
F 8.58%; S 7.26%.

実施例 20 : 2-[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-ブチルペンチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン



アルゴン気流下、 -78°C において、実施例 15 で得られた 2-[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]ペンチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン (200 mg, 0.409 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に *n*-ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 0.287 ml, 0.450 mmol) を加えた後、室温まで昇温した。反応溶液を -78°C に冷却後、ヘキサメチルリン酸トリアミド (0.214 ml, 1.23 mmol)、およびヨードブタン (51.1 μl , 0.450 mmol) を滴下した後、室温で 20 時間攪拌した。反応溶液にイソプロパノール (0.5 ml) を加えた後、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% 酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、標記化合物 (163 mg, 73%) を無色油状物として得た。

IR (ATR) ν : 2954, 2929, 2858, 1583, 1495, 1473, 1412, 1394, 1311, 1255, 1192, 1147, 1090, 1014, 833, 756, 710, 677, 606 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.03 (6H, s), 0.87 (9H, s), 0.95 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.20-1.45 (5H, m), 1.52-1.70 (3H, m), 2.21-2.32 (2H, m), 2.40-2.49 (2H, m), 3.64 (2H, t, $J=$

6. 1 Hz), 6. 74–6. 82 (1H, m), 6. 97–7. 07 (2H, m), 7. 29 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 34 (2H, d, J=8. 8 Hz).

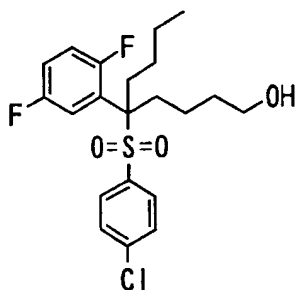
MS (m/z) 545 (M⁺).

HRMS (FAB): C₂₇H₄₀ClF₂O₃SSi (M⁺+H) として

理論値: 545. 2124

分析値: 545. 2087

実施例 21: 5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1-ノナノール



2-[5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-ブチルペンチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン (154 mg, 0. 283 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド (1Mテトラヒドロフラン溶液、0. 532 ml, 0. 532 mmol) を加えた後、室温で18時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、得られた残渣をジエチルエーテルに溶解し、次いで水、および飽和食塩水で順じ洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル-ヘキサン) で精製し標記化合物 (122 mg, 0. 283 mmol) を無色油状物として得た。

IR (ATR) ν: 3539, 2958, 2873, 1583, 1495, 1412, 1308, 1277, 1192, 1146, 1090, 1014,

829, 758, 710, 675, 606, 548, 463 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.19–1.77 (9H, m), 2.21–2.34 (2H, m), 2.38–2.53 (2H, m), 3.70 (2H, br s), 6.75–6.83 (1H, m), 6.98–7.08 (2H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.34 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$).

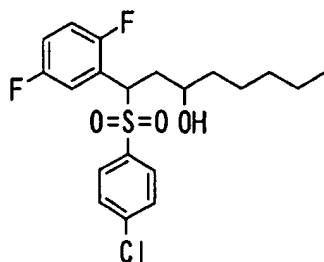
MS (m/z) 431 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

HRMS (EI): $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) として

理論値: 431.1259

実測値: 431.1237

実施例 22: 1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-オクタノール (異性体 22-A 及び異性体 22-B)



アルゴン気流下、 -78°C において、実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (303 mg, 1.00 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に n -ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 0.701 ml, 1.10 mmol) を加えた後、室温まで昇温した。反応溶液を -78°C に冷却後、トリフルオロボランエーテル錯体 (0.133 ml, 1.05 mmol)、および 1,2-エポキシヘプタン (0.163 ml, 1.20 mmol) を滴下した後、室温で 2 日間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した後、乾燥

(MgSO_4) し、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、第一画分として低極性異性体、第二画分として異性体混合物、および第三画分として高極性異性体を無色固体としてそれぞれ得た。低極性異性体、および高極性異性体をそれぞれ、ヘキサンより再結晶し、標記異性体 22-A (低極性) (98.0 mg, 24%)、および標記異性体 22-B (高極性) (199 mg, 48%) をそれぞれ無色針状結晶として得た。

異性体 22-A

融点: 84.0–84.5°C.

IR (ATR) ν : 3533, 2933, 2860, 1574, 1495, 1429, 1278, 1240, 1182, 1142, 1092, 1080, 1014, 962, 885, 829, 766, 737, 710, 681, 619, 526, 476 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.20–1.50 (8H, m), 1.57 (1H, d, $J = 5.1 \text{ Hz}$), 2.07 (1H, ddd, $J = 14.7, 8.1, 6.8 \text{ Hz}$), 2.70 (1H, ddd, $J = 14.7, 6.8, 4.6 \text{ Hz}$), 3.93–4.01 (1H, m), 4.85 (1H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 6.77 (1H, td, $J = 9.0, 4.4 \text{ Hz}$), 6.91–6.98 (1H, m), 7.24–7.30 (1H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.51 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$).

MS (m/z) 417 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

HRMS (FAB): $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) として

理論値: 417.1103

分析値: 417.1102

元素分析値: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値：C 57.00%；H 5.62%；Cl 8.41%；

F 9.02%；S 7.61%.

分析値：C 57.18%；H 5.38%；Cl 8.57%；

F 9.22%；S 7.79%.

異性体22-B

融点：123.0-123.5℃.

IR (ATR) ν : 3502, 2925, 2858, 1583, 1496,
1410, 1304, 1275, 1213, 1184, 1149, 1086,
1045, 1014, 958, 910, 829, 796, 752, 725,
710, 627, 552, 503, 467 cm^{-1} .

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=$
7.1Hz), 1.20-1.60 (9H, m), 2.21-2.30 (1H,
m), 2.41 (1H, ddd, $J=13.9, 10.5, 3.4\text{Hz}$),
3.23-3.32 (1H, m), 4.94 (1H, dd, $J=11.7, 2.$
9Hz), 6.85 (1H, td, $J=9.0, 4.4\text{Hz}$), 6.96-
7.03 (1H, m), 7.23-7.29 (1H, m), 7.39 (2H, d,
 $J=8.5\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

MS (m/z) 417 (M^++H).

HRMS (FAB): $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$ (M^++H) として

理論値：417.1103

分析値：417.1122

元素分析値： $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

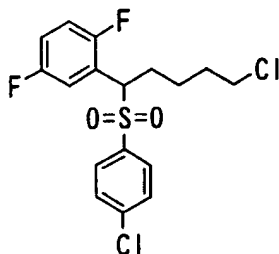
理論値：C 57.00%；H 5.62%；Cl 8.41%；

F 9.02%；S 7.61%.

分析値：C 57.16%；H 5.34%；Cl 8.55%；

F 9.18%；S 7.82%.

実施例 23 : 2-[5-クロロ-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]ペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



アルゴン雰囲気下、 -78°C において、実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(1.52g, 5.02mmol)のジメトキシエタン溶液(30ml)にn-ブチルリチウム(1.57Mヘキサン溶液, 3.52ml)を加えた。反応溶液を室温まで昇温し、15分間攪拌した。次いで、反応溶液を -78°C に冷却し、4-クロロ-1-ヨードブタン(672 μl , 5.52mmol)を加えた後、室温で24時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、次いで、水、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順じ洗浄した。乾燥(MgSO_4)後、溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサンより再結晶し標記化合物(1.64g, 83%)を無色針状晶として得た。

IR(ATR) ν : 2945, 1583, 1495, 1475, 1311, 1277, 1230, 1149, 1142, 1082, 1014, 872, 822, 793, 752, 708, 629, 557, 532, 465 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.33-1.48 (2H, m), 1.72-1.87 (2H, m), 2.08-2.18 (1H, m), 2.43-2.52 (1H, m), 3.44-3.53 (2H, m), 4.52 (1H, ddd, $J=11.5, 3.9, 1.2\text{Hz}$), 6.84 (1H, td, $J=9.0, 4.4\text{Hz}$), 6.96-7.02 (1H, m), 7.23-

7. 28 (1H, m), 7. 39 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 53 (2H, d, J=8. 8 Hz).

MS (m/z) 393 (M⁺+H).

元素分析値: C₁₇H₁₆Cl₂F₂O₂Sとして

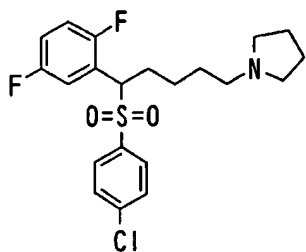
理論値: C 51. 92%; H 4. 10%; Cl 18. 03%;

F 9. 66%; S 8. 15%.

実測値: C 51. 33%; H 4. 07%; Cl 17. 64%;

F 9. 72%; S 8. 25%.

実施例 24: 1-[5-[(4-クロロフェニル) スルホニル] -5-(2, 5-ジフルオロフェニル) ペンチル] ピロリジン 塩酸塩



HCl

2-[5-クロロ-1-[(4-クロロフェニル) スルホニル] ペンチル] -1, 4-ジフルオロベンゼン (200mg, 0. 509mmol) のアセトニトリル (6ml) 溶液にピロリジン (213μl, 2. 55mmol)、炭酸カリウム (73. 7mg, 0. 534mmol)、およびヨウ化カリウム (15mg) を加えた後、70℃で18時間加熱した。反応溶液を室温に戻した後、濃縮し、得られた残渣を水-塩化メチレンに分配した。有機層を分離後、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層と抽出液を合した後、水、および飽和食塩水で洗浄した。乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し、得られた粗製物をショートカラム (SiO₂, 塩化メチレン-メタノール、10:1) に付した。得られた油状物をエタノールに溶解した後、1N塩酸-エタノール (2ml) を加えた後、濃縮した。得られた固体物質を酢酸エチルより再結晶し、標記化合物 (128mg,

54%)を淡黄褐色固体として得た。

融点: 167.0–170.5℃.

IR (ATR) ν : 2960, 2565, 2453, 1583, 1495,
1321, 1277, 1211, 1173, 1145, 1084, 1011,
879, 820, 787, 754, 721, 708, 627, 557, 540,
467 cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31–1.47 (2H, m), 1.93–2.30 (6H, m), 2.42–2.51 (1H, m), 2.66–2.78 (2H, m), 2.87–3.03 (2H, m), 3.76 (2H, br s), 4.51 (1H, dd, $J=10.7, 4.4\text{Hz}$), 6.85 (1H, td, $J=8.8, 4.4\text{Hz}$), 6.96–7.03 (1H, m), 7.22 (1H, ddd, $J=8.8, 5.4, 3.2\text{Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 12.54 (1H, br s).

MS (m/z) 428 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析値: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S HCl}$ として

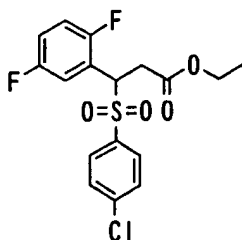
理論値: C 54.31%; H 5.43%; Cl 15.27%;

F 8.18%; N 3.02%; S 6.90%.

分析値: C 54.19%; H 5.37%; Cl 15.07%;

F 8.10%; N 3.21%; S 6.98%.

実施例25: 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピオン酸エチル



アルゴン雰囲気下、 -78°C において、実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(3.03g, 10.0mmol)のジメトキシエタン溶液(50ml)にn-ブチルリチウム(1.57Mヘキサン溶液, 7.01ml)を加えた。反応溶液を室温まで昇温し、15分間攪拌した。次いで、反応溶液を -78°C に冷却し、プロモ酢酸エチル(1.33ml, 12.0mmol)を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、次いで、水、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順じ洗浄した。乾燥(MgSO_4)後、溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサンより再結晶し標記化合物(1.95g, 50%)を無色針状晶として得た。
融点： $99.5-100.5^{\circ}\text{C}$ 。

IR(ATR) ν : 3078, 2952, 1734, 1587, 1493, 1419, 1377, 1327, 1279, 1213, 1149, 1047, 1014, 829, 779, 754, 727, 611, 542, 453 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.08 (1H, dd, $J=16.6, 10.3\text{Hz}$), 3.46 (1H, dd, $J=16.6, 4.6\text{Hz}$), 3.99-4.12 (2H, m), 5.06 (1H, dd, $J=10.3, 4.6\text{Hz}$), 6.85 (1H, td, $J=9.0, 4.4\text{Hz}$), 6.96-7.02 (1H, m), 7.19 (1H, ddd, $J=8.6, 5.4, 3.2\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

MS (m/z) 389 ($M^+ + H$).

元素分析値: $C_{17}H_{15}ClF_2O_4S$ として

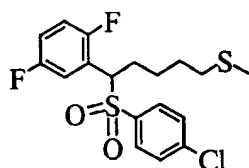
理論値: C 52.51%; H 3.89%; Cl 9.12%;

F 9.77%; S 8.25%.

実測値: C 52.33%; H 3.86%; Cl 9.10%;

F 9.88%; S 8.37%.

実施例26: 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルチオ)ペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(0.94g, 3.1mmol)をトルエン(15ml)に溶解し、4-(メチルチオ)-1-ブタノール(0.25ml, 2.1mmol)及びシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン(1.0g, 4.1mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、4-(メチルチオ)-1-ブタノール(0.25ml, 2.1mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、無色油状物を得た。得られた無色油状物をヘキサンにて固体化し、標記化合物(0.55g, 44%)を白色粉末として得た。

融点: 103-106℃.

IR (ATR) ν : 3066, 2960, 2935, 1583, 1493,

1147, 1082, 1012, 893, 829, 752, 625, 542,

465 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.23–1.45 (2H, m), 1.50–1.75 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.04–2.20 (1H, m), 2.35–2.60 (3H, m), 4.52 (1H, dd, $J=11.5$, 2.4Hz), 6.78–6.88 (1H, m), 6.95–7.01 (1H, m), 7.20–7.30 (1H, m), 7.38 (2H, dm, $J=8.4$ Hz), 7.53 (2H, dm, $J=8.4$ Hz).

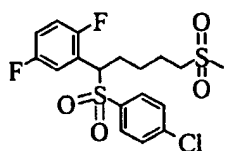
MS (m/z): 405, 407 (M^++H).

HRMS (FAB): $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (M^++H) として

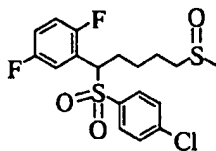
理論値: 405.0561

実測値: 405.0581

実施例27: 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(化合物A)及び2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルフィニル)ペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(化合物B)



化合物A



化合物B

2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルチオ)ペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(500mg, 1.23mmol)を塩化メチレン(30ml)に溶解し、氷冷下にて3-クロロ過安息香酸(340mg, 1.97mmol)を加えた後、室温にて14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=10:1溶出部より白色固体を得、ジエチルエーテル/塩化メチレンにて洗浄し標記化合物A(211mg, 39%)を白色粉末として得た。さらに、塩化メチレン：メタノール=40:1溶出部より白色固体を得、ジエチルエーテル/塩化

メチレンにて洗浄し標記化合物B (144mg, 39%)を白色粉末として得た。

化合物A

融点: 145–148℃.

IR (ATR) ν : 1496, 1317, 1292, 1273, 1149,
1124, 1086, 829, 756, 631, 544, 523, 499,
478, 465 cm^{-1} .

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38–1.70 (2H, m),
1.80–2.00 (2H, m), 2.05–2.22 (1H, m), 2.45–
2.60 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.96 (2H, tm, J =
7.0Hz), 4.51 (1H, dm, J =7.6Hz), 6.80–6.90
(1H, m), 6.95–7.05 (1H, m), 7.20–7.35 (1H,
m), 7.39 (2H, d, J =8.7Hz), 7.53 (2H, d, J =
8.7Hz).

MS (m/z): 437, 439 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}_2$ として

理論値: C 49.48%; H 4.38%; Cl 8.11%;

F 8.70%; S 14.68%.

実測値: C 49.50%; H 4.28%; Cl 8.05%;

F 8.77%; S 14.70%.

化合物B

融点: 126–129℃.

IR (ATR) ν : 1495, 1475, 1277, 1147, 1086,
1012, 833, 752, 625, 540, 465 cm^{-1} .

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.32–1.70 (2H, m),
1.75–1.93 (2H, m), 2.08–2.22 (1H, m), 2.46–
2.75 (3H, m), 2.54 (3H, s), 4.52 (1H, dd, J =

11.4, 2.4 Hz), 6.80–6.90 (1H, m), 6.94–7.04 (1H, m), 7.20–7.30 (1H, m), 7.39 (2H, dd, $J=8.5, 1.8$ Hz), 7.53 (2H, dd, $J=8.5, 2.7$ Hz).

MS (m/z): 421, 423 (M^++H).

元素分析値: $C_{18}H_{19}ClF_2O_3S_2$ として

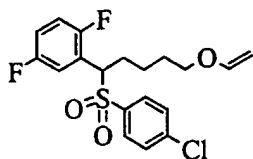
理論値: C 51.36%; H 4.55%; Cl 8.42%;

F 9.03%; S 15.24%.

実測値: C 51.36%; H 4.49%; Cl 8.35%;

F 9.00%; S 15.24%.

実施例28: 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-ビニルオキシペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(0.94 g, 3.1 mmol)をトルエン(30 ml)に溶解し、4-ビニルオキシ-1-ブタノール(0.51 ml, 4.2 mmol)及びシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン(1.0 g, 4.1 mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、3日間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物(0.97 g, 78%)を白色粉末として得た。

融点: 54–56°C.

IR (ATR) ν : 2943, 1618, 1495, 1475, 1308, 1198, 1147, 1080, 1012, 962, 899, 829, 750, 623, 559, 544, 467 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.25–1.45 (2H, m), 1.55–1.80 (2H, m), 2.05–2.22 (1H, m), 2.40–2.55 (1H, m), 3.62 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.96 (1H, dd, $J=6.8, 2.1\text{ Hz}$), 4.12 (1H, dd, $J=14.4, 2.1\text{ Hz}$), 4.53 (1H, dd, $J=11.5, 2.7\text{ Hz}$), 6.39 (1H, dd, $J=14.4, 6.8\text{ Hz}$), 6.80–6.90 (1H, m), 6.95–7.04 (1H, m), 7.20–7.30 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

MS (m/z): 418, 420 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

元素分析値: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$ として

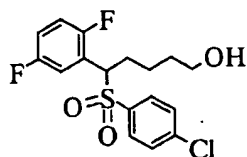
理論値: C 56.93%; H 4.78%; Cl 8.84%;

F 9.48%; S 8.00%.

実測値: C 56.98%; H 4.83%; Cl 8.78%;

F 9.51%; S 8.13%.

実施例29: 5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ペンタノール



2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-ビニルオキシペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (0.90 g, 2.3 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (20 mg, 0.11 mmol) を加えた後、室温にて14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:2) にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (0.73 g, 85%) を白色粉末として得た。

融点：84-86℃.

IR (ATR) ν : 3325, 2941, 2866, 1583, 1496, 1313, 1151, 1084, 825, 752, 629, 534 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.18-1.29 (1H, m), 1.29-1.40 (2H, m), 1.40-1.70 (2H, m), 2.08-2.22 (1H, m), 2.42-2.55 (1H, m), 3.55-3.67 (2H, m), 4.53 (1H, dd, $J=11.4, 3.8\text{Hz}$), 6.78-6.88 (1H, m), 6.93-7.03 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

MS (m/z): 375, 377 (M^++H).

元素分析値: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

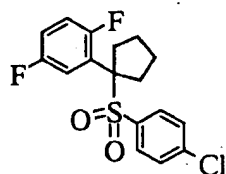
理論値: C 53.83%; H 4.65%; Cl 9.35%;

F 10.02%; S 8.45%.

実測値: C 53.73%; H 4.63%; Cl 9.35%;

F 10.03%; S 8.55%.

実施例30: 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]シクロペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ペンタノール (100mg, 0.267mmol) をトルエン (10ml) に溶解し、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (130mg, 0.539mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、2日間加熱還流し

た。反応液を放冷後、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (130 mg, 0.539 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、3日間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=15：1) にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (35 mg, 37%) を白色粉末として得た。

融点：153–155℃.

IR (ATR) ν : 2968, 1581, 1489, 1304, 1277, 1138, 1082, 827, 752, 606, 569, 519, 467 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.70–1.85 (2H, m), 2.05–2.20 (2H, m), 2.22–2.35 (2H, m), 2.88–3.00 (2H, m), 6.75–6.83 (1H, m), 6.95–7.05 (2H, m), 7.35 (4H, s).

MS (m/z): 374, 376 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

元素分析値: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$ として

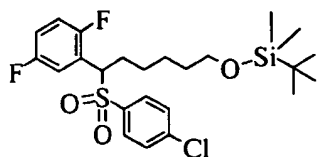
理論値: C 57.22%; H 4.24%; Cl 9.94%;

F 10.65%; S 8.99%.

実測値: C 56.87%; H 4.14%; Cl 10.28%;

F 10.44%; S 9.05%.

実施例31: 2-[6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]ヘキシル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,

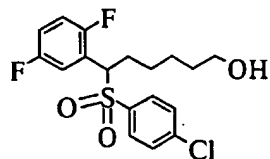
4-ジフルオロベンゼン (0.94 g, 3.1 mmol) をトルエン (30 ml) に溶解し、5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-ペンタノール (1.1 ml, 4.6 mmol) 及びシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (1.0 g, 4.1 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=15：1) にて精製し、標記化合物 (1.4 g, 87%) を無色油状物として得た。

IR (ATR) ν : 2929, 2856, 1583, 1496, 1325, 1151, 1088, 835, 775, 754, 629 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.01 (6H, s), 0.86 (9H, s), 1.18–1.60 (6H, m), 2.04–2.17 (1H, m), 2.38–2.50 (1H, m), 3.54 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.53 (1H, dd, $J=11.5, 2.7\text{ Hz}$), 6.78–6.88 (1H, m), 6.93–7.03 (1H, m), 7.20–7.30 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

MS (m/z): 503, 505 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例32：6-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-6-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ヘキサノール



2-[6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]ヘキシル]-1,4-ジフルオロベンゼン (0.70 g, 1.4 mmol) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、氷冷下にてテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 4.2

ml、4.2 mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に水(1.0 ml)を加えた後、反応液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3：2)にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物(0.47 g, 86%)を白色粉末として得た。

融点：98-99℃.

IR (ATR) ν : 3575, 2929, 1495, 1279, 1146, 1082, 1014, 833, 752, 627, 541, 467 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.18-1.62 (7H, m), 2.04-2.18 (1H, m), 2.40-2.53 (1H, m), 3.59 (2H, dd, $J=11.5, 6.4$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J=11.5, 2.7$ Hz), 6.78-6.88 (1H, m), 6.94-7.04 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

MS (m/z): 389, 391 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$ として

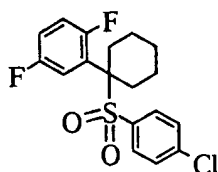
理論値: C 55.60%; H 4.92%; Cl 9.12%;

F 9.77%; S 8.25%.

実測値: C 55.38%; H 4.75%; Cl 9.09%;

F 9.81%; S 8.34%.

実施例33: 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]シクロヘキシル]-1,4-ジフルオロベンゼン



6-[(4-クロロフェニル) スルホニル] -6-(2, 5-ジフルオロフェニル) -1-ヘキサノール (200 mg, 0.514 mmol) をトルエン (20 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (500 mg, 2.07 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、4日間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=20：1) にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサン／塩化メチレンにて洗浄し、標記化合物 (97 mg, 51%) を白色粉末として得た。

融点：137-139℃.

IR (ATR) ν : cm^{-1} . 2933, 2862, 1495, 1309, 1144, 1082, 885, 814, 750, 619, 559, 464 cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.10-1.45 (3H, m), 1.61 (1H, dm, $J=12.0\text{ Hz}$), 1.81 (2H, br d, $J=13.4\text{ Hz}$), 2.09 (2H, br t, $J=13.0\text{ Hz}$), 2.55-2.95 (2H, m), 6.84 (1H, ddd, $J=12.2, 9.0, 4.9\text{ Hz}$) 7.00-7.11 (2H, m), 7.36 (2H, s), 7.36 (2H, s).

MS (m/z): 388, 390 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$ として

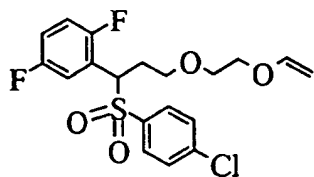
理論値: C 58.30%; H 4.62%; Cl 9.56%;

F 10.25%; S 8.65%.

実測値: C 58.01%; H 4.49%; Cl 9.58%;

F 10.35%; S 8.82%.

実施例34: 2-[1-[(4-クロロフェニル) スルホニル] -3-(2-ビニルオキシエトキシ) プロピル] -1, 4-ジフルオロベンゼン



実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(520mg, 1.72mmol)をトルエン(30ml)に溶解し、2-(2-ビニルオキシエトキシ)エタノール(0.270ml, 2.10mmol)及びシアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(500mg, 2.07mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、24時間加熱還流した。反応液を放冷後、2-(2-ビニルオキシエトキシ)エタノール(0.170ml, 1.25mmol)及びシアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(300mg, 1.24mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、12時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=7：1)にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物(140mg, 20%)を白色粉末として得た。

融点：55-56℃。

IR(ATR) ν : 2927, 2877, 1621, 1496, 1323, 1198, 1144, 1084, 1012, 829, 752, 633, 542, 469 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.20-2.35 (1H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 3.28 (1H, td, $J=9.5, 4.6$ Hz), 3.40-3.50 (1H, m), 3.54-3.68 (2H, m), 3.71 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 3.99 (1H, dd, $J=6.7, 2.1$ Hz), 4.14 (1H, dd, $J=14.3, 2.1$ Hz), 4.81 (1H, dd, $J=10.9, 4.0$ Hz), 6.41 (1H, dd, $J=$

14.3, 6.7 Hz), 6.84 (1H, td, $J=9.0, 4.4$ Hz),
6.94–7.04 (1H, m), 7.18–7.30 (1H, m), 7.39
(2H, dm, $J=8.3$ Hz), 7.56 (2H, dm, $J=8.3$ Hz).

MS (m/z): 417, 419 ($M^+ + H$).

元素分析値: $C_{19}H_{19}ClF_2O_4S$ として

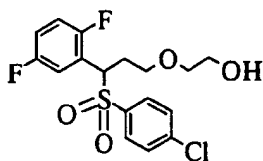
理論値: C 54.74%; H 4.59%; Cl 8.50%;

F 9.11%; S 7.69%.

実測値: C 54.54%; H 4.46%; Cl 8.46%;

F 9.02%; S 7.81%.

実施例 35: 2-[3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロポキシ]エタノール



2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2-ビニルオキシエトキシ)プロピル]-1,4-ジフルオロベンゼン (123 mg, 0.295 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (2.0 mg, 0.011 mmol) を加えた後、室温にて4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=50:1) にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (80 mg, 70%) を白色粉末として得た。

融点: 41–46℃.

IR (ATR) ν : 3467, 2943, 1495, 1315, 1149,
1086, 1061, 829, 762, 521 cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.78–1.80 (1H, m),
2.22–2.36 (1H, m), 2.75–2.88 (1H, m), 3.20–

3.40 (2H, m), 3.42–3.52 (1H, m), 3.57–3.73 (3H, m), 4.81 (1H, dd, $J=10.9, 3.8$ Hz), 6.84 (1H, td, $J=9.0, 4.4$ Hz), 6.94–7.04 (1H, m), 7.22–7.30 (1H, m), 7.39 (2H, dm, $J=8.4$ Hz), 7.55 (2H, dm, $J=8.4$ Hz).

MS (m/z): 391, 393 ($M^+ + H$).

元素分析値: $C_{17}H_{17}ClF_2O_4S$ として

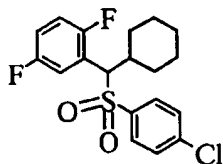
理論値: C 52.24%; H 4.38%; Cl 9.07%;

F 9.72%; S 8.20%.

実測値: C 52.12%; H 4.36%; Cl 9.11%;

F 9.86%; S 8.32%.

実施例 36: 2-[[[(4-クロロフェニル)スルホニル](シクロヘキシル)メチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン



実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン (240 mg, 0.793 mmol) をトルエン (20 ml) に溶解し、シクロヘキサノール (0.11 ml, 1.0 mmol) 及びシアノメチレントリー n-ブチルホスホラン (250 mg, 1.0 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14 時間加熱還流した。反応液を放冷後、シクロヘキサノール (0.22 ml, 2.1 mmol) 及びシアノメチレントリー n-ブチルホスホラン (500 mg, 2.08 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14 時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30 : 1) にて精製し、

白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (188 mg, 62%) を白色粉末として得た。

融点: 107–109℃.

IR (ATR) ν : 2927, 2858, 1495, 1240, 1138, 1080, 874, 831, 796, 750, 708, 615, 548, 507, 469, 444 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.92–1.08 (1H, m), 1.08–1.22 (1H, m), 1.22–1.50 (3H, m), 1.60–1.75 (3H, m), 1.75–1.88 (1H, m), 2.37 (1H, br d, $J=12.5\text{Hz}$), 2.48–2.62 (1H, m), 4.44 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.68–6.80 (1H, m), 6.86–6.95 (1H, m), 7.30 (2H, dm, $J=8.6\text{Hz}$), 7.38–7.52 (1H, m), 7.49 (2H, dm, $J=8.6\text{Hz}$).

MS (m/z): 402, 404 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

元素分析値: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$ として

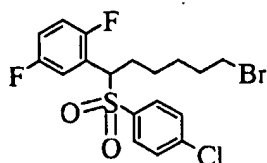
理論値: C 59.29%; H 4.98%; Cl 9.21%;

F 9.87%; S 8.33%.

実測値: C 59.11%; H 4.93%; Cl 9.18%;

F 9.82%; S 8.49%.

実施例37: 2-[6-ブロモ-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]ヘキシル]-1,4-ジフルオロベンゼン



60%油性水素化ナトリウム (15mg, 0.38mmol) をテトラヒドロフラン (10ml) に加え、さらに氷冷下にて実施例5で得られた2-[(4-

クロロフェニル)スルホニルメチル] - 1, 4-ジフルオロベンゼン (100 mg, 0.330 mmol) を加えた。反応液を室温にて30分間攪拌した後、1, 5-ジブロモペンタン (0.10 ml, 0.74 mmol) を加えた。反応液を室温にて3日間攪拌した後、氷冷下にて60%油性水素化ナトリウム (15 mg, 0.38 mmol) を加え、室温にて15分間攪拌した後、1, 5-ジブロモペンタン (0.10 ml, 0.74 mmol) を加えた。反応液を室温にて14時間攪拌後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (51 mg, 30%) を白色粉末として得た。

融点: 77-79℃.

IR (ATR) ν : 2937, 1495, 1147, 1084, 1014, 893, 833, 795, 752, 708, 627, 559, 536, 465 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.35 (2H, m), 1.37-1.55 (2H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.40-2.53 (1H, m), 3.34 (2H, td, $J=6.6, 1.3 \text{ Hz}$), 4.51 (1H, dd, $J=11.5, 2.7 \text{ Hz}$), 6.83 (1H, td, $J=9.0, 4.6 \text{ Hz}$), 6.94-7.04 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.7 \text{ Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.7 \text{ Hz}$).

MS (m/z): 468, 470 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrClF}_2\text{O}_2\text{S}$ として

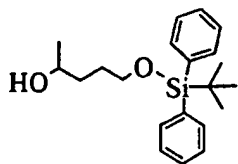
理論値: C 47.86%; H 4.02%; Br 17.69%;

Cl 7.85%; F 8.41%; S 7.10%.

実測値: C 47.80%; H 3.83%; Br 17.67%;

C 1 7. 86 % ; F 8. 65 % ; S 7. 25 %.

参考例 2 : 4-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1-メチル-1-ブタノール



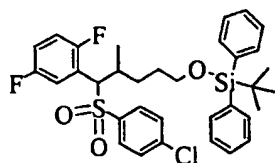
1, 4-ペンタンジオール (10.0 g, 96.0 mmol) 及びイミダゾール (6.6 g, 96.9 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (200 ml) に溶解し、氷冷下にて t-ブチルクロロジフェニルシラン (25.2 ml, 96.4 mmol) を滴下した。滴下終了後、反応液を室温にて 2 日間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加えた後、水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、標記化合物 (32.0 g, 97%) を無色油状物として得た。

IR (ATR) ν : 3350, 2929, 2856, 1427, 1105, 822, 739, 698, 609, 501 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.05 (9H, s), 1.19 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.46–1.72 (4H, m), 2.02–2.08 (1H, m), 3.69 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.78–3.90 (1H, m), 7.30–7.50 (6H, m), 7.62–7.88 (4H, m).

MS (m/z) : 343 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 38 : 2-[5-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチルペンチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン (異性体 38-A 及び異性体 38-B)



実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(0.94g, 3.1mmol)をトルエン(30ml)に溶解し、4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1-メチル-1-ブタノール(1.40g, 4.1mmol)及びシアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(1.0g, 4.1mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、2日間加熱還流した。反応液を放冷後、シアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(1.0g, 4.1mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、3日間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=60：1)にて精製し、標記異性体38-A(低極性)(0.71g, 37%)を無色油状物として、標記異性体38-B(高極性)(0.45g, 23%)を無色油状物として得た。

異性体38-A

IR(ATR) ν : 2931, 2858, 1495, 1322, 1149, 1109, 1088, 1012, 822, 752, 700, 613, 503, 488, 469 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (9H, s), 1.09 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.26-1.42 (1H, m), 1.50-1.80 (3H, m), 2.74-2.86 (1H, m), 3.64 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.51 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.78 (1H, td, $J=9.1, 4.6\text{Hz}$), 6.90-7.00 (1H, m), 7.30-7.48 (8H, m), 7.50-7.58 (3H, m), 7.60-7.70 (4H, m).

MS (m/z): 627 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

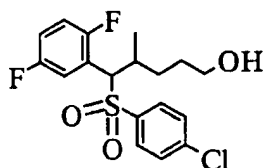
異性体 38-B

IR (ATR) ν : 2931, 2858, 1495, 1147, 1107, 1088, 822, 752, 729, 700, 613, 559, 503, 471 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (9H, s), 1.00–1.20 (1H, m), 1.37 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.40–1.64 (3H, m), 2.60–2.74 (1H, m), 3.48–3.60 (2H, m), 4.43 (1H, br d, $J=9.3\text{Hz}$), 6.69 (1H, t d, $J=9.0, 4.4\text{Hz}$), 6.84–6.93 (1H, m), 7.24–7.45 (9H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.52–7.62 (4H, m).

MS (m/z): 627 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 39: 5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-メチル-1-ペンタノール



実施例 38 で得られた 2-[5-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチルペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (異性体 38-A) (710mg, 1.13mmol) を塩化メチレン (20ml) に溶解し、氷冷下にてフッ化水素-ピリジン (0.64ml) を滴下した。滴下終了後、反応液を室温にて 14 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (20ml) を加えた後、ジエチルエーテルにて抽出し、有機層を 1N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロ

マトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、無色油状物を得た。得られた無色油状物をヘキサンにて固体化し、標記化合物（283mg, 64%）を白色粉末として得た。

融点：84－86℃.

IR (ATR) ν : 3367, 2937, 1496, 1138, 1084, 1051, 1012, 829, 754, 729, 708, 621, 561, 532, 471 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.40－1.85 (5H, m), 2.75－2.90 (1H, m), 3.64－3.75 (2H, m), 4.54 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.77 (1H, td, $J=9.0, 4.4\text{Hz}$) 6.90－7.00 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.43－7.60 (1H, m), 7.51 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS (m/z): 389, 391 (M^++H).

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$ として

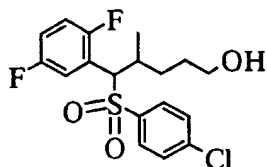
理論値: C 55.60%; H 4.92%; Cl 9.12%;

F 9.77%; S 8.25%.

実測値: C 55.42%; H 4.83%; Cl 9.10%;

F 9.85%; S 8.30%.

実施例40: 5－[(4－クロロフェニル)スルホニル]－5－(2,5－ジフルオロフェニル)－4－メチル－1－ペンタノール



実施例38で得られた2－[5－(t－ブチルジフェニルシリルオキシ)－1

— [(4-クロロフェニル) スルホニル] — 2-メチルペンチル] — 1, 4-ジフルオロベンゼン (異性体 38-B) (450 mg, 0.717 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、氷冷下にてフッ化水素-ピリジン (0.41 ml) を滴下した。滴下終了後、反応液を室温にて14時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (20 ml) を加えた後、ジエチルエーテルにて抽出し、有機層を1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) にて精製し、無色油状物を得た。得られた無色油状物をヘキサンにて固体化し、標記化合物 (194 mg, 70%) を白色粉末として得た。

融点：67-69℃.

IR (ATR) ν : 3537, 2933, 2868, 1481, 1308, 1279, 1240, 1144, 1078, 822, 802, 754, 712, 665, 613, 544, 469 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.08-1.22 (1H, m), 1.23 (1H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 1.36 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.45-1.70 (3H, m), 2.67-2.80 (1H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 4.45 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.73 (1H, t d, $J=9.0, 4.6\text{ Hz}$) 6.88-6.97 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.34-7.48 (1H, m), 7.49 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

MS (m/z): 389, 391 (M^++H).

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$ として

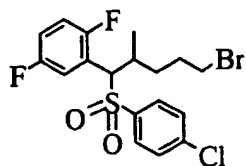
理論値: C 55.60%; H 4.92%; Cl 9.12%;

F 9.77%; S 8.25%.

実測値: C 55.48%; H 4.84%; Cl 9.01%;

F 9.76%; S 8.32%.

実施例 41 : 2-[5-ブロモ-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチルペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例 39 で得られた 5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-メチル-1-ペンタノール (290 mg, 0.746 mmol) 及び四臭化炭素 (290 mg, 0.874 mmol) を塩化メチレン (8 ml) に溶解し、氷冷にて攪拌下、トリフェニルホスフィン (230 mg, 0.877 mmol) を塩化メチレン (2 ml) に溶解した溶液を滴下した。滴下終了後、反応液を室温にて 3 日間攪拌した。反応液に四臭化炭素 (290 mg, 0.874 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (230 mg, 0.877 mmol) を氷冷下にて加え、反応液を室温にて 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1) にて精製し、標記化合物 (331 mg, 98%) を無色油状物として得た。

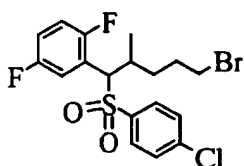
IR (ATR) ν : 2966, 1495, 1321, 1238, 1147, 1088, 1012, 789, 752, 729, 712, 613, 559, 536, 471 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (3H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.46–1.60 (1H, m), 1.77–2.11 (3H, m), 2.74–2.90 (1H, m), 3.41 (2H, t, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 4.49 (1H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 6.78 (1H, td, $J = 9.1, 4.6 \text{ Hz}$), 6.90–7.00 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J =$

8. 7 Hz), 7. 45–7. 60 (1H, m), 7. 52 (2H, d, J = 8. 7 Hz).

MS (m/z) : 451, 453 ($M^+ + H$).

実施例 42 : 2-〔5-ブromo-1-〔(4-クロロフェニル) スルホニル〕-2-メチルペンチル〕-1, 4-ジフルオロベンゼン



実施例 40 で得られた 5-〔(4-クロロフェニル) スルホニル〕-5-(2, 5-ジフルオロフェニル)-4-メチル-1-ペンタノール (170 mg, 0. 437 mmol) 及び四臭化炭素 (170 mg, 0. 648 mmol) を塩化メチレン (8 ml) に溶解し、氷冷にて攪拌下、トリフェニルホスフィン (135 mg, 0. 515 mmol) を加え、反応液を室温にて 14 時間攪拌した。反応液に四臭化炭素 (170 mg, 0. 437 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (135 mg, 0. 515 mmol) を氷冷下にて加え、反応液を室温にて 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、標記化合物 (192 mg, 97%) を無色油状物として得た。

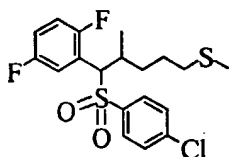
IR (ATR) ν : 3091, 2966, 1496, 1296, 1246, 1142, 1080, 889, 839, 754, 710, 627, 553, 513, 471 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1. 18–1. 31 (1H, m), 1. 37 (3H, d, J = 6. 8 Hz), 1. 50–1. 70 (1H, m), 1. 78–1. 92 (2H, m), 2. 62–2. 80 (1H, m), 3. 20–3. 40 (2H, m), 4. 44 (1H, d, J = 8. 5 Hz), 6. 73 (1H,

t d, $J=9.0, 4.5$ Hz) 6.88–6.98 (1H, m), 7.30
(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.30–7.50 (1H, m), 7.49
(2H, d, $J=8.6$ Hz).

MS (m/z): 451, 453 ($M^+ + H$).

実施例 43: 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチル-
5-(メチルチオ)ペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (異性体 43-A
及び異性体 43-B)



実施例 41 で得られた 2-[5-ブロモ-1-[(4-クロロフェニル)スル
ホニル]-2-メチルペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (325 mg,
0.719 mmol) 及び実施例 42 で得られた 2-[5-ブロモ-1-[(4-
クロロフェニル)スルホニル]-2-メチルペンチル]-1,4-ジフルオロ
ベンゼン (185 mg, 0.410 mmol) をテトラヒドロフラン (25
ml) に溶解し、ナトリウム チオメトキシド (160 mg, 2.28
mmol) を氷冷下にて加えた。室温で 14 時間攪拌後、氷冷下にて反応液にナ
トリウム チオメトキシド (190 mg, 2.71 mmol) を加えた。反応液
を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢
酸エチル=30:1) にて精製し、標記異性体 43-A (低極性) (185 mg,
39%) を無色油状物として、標記異性体 43-B (高極性) (186 mg,
39%) を無色油状物として得た。

異性体 43-A

IR (ATR) ν : 2916, 1493, 1321, 1238, 1146,
1088, 1012, 789, 752, 712, 613, 559, 536,
469 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.08 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.40–1.54 (1H, m), 1.55–1.85 (3H, m), 2.10 (3H, s), 2.50 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.75–2.90 (1H, m), 4.51 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 6.78 (1H, td, $J=9.1, 4.4\text{Hz}$), 6.90–7.00 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.45–7.60 (1H, m), 7.52 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

MS (m/z): 419, 421 (M^++H).

HRMS (FAB): $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (M^++H) として

理論値: 419.0718

実測値: 419.0733

異性体43-B

IR (ATR) ν : 2952, 2920, 1493, 1308, 1232, 1176, 1149, 1090, 827, 750, 629, 590, 557, 532, 472 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.10–1.30 (1H, m), 1.37 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.50–1.65 (3H, m), 2.03 (3H, s), 2.30–2.50 (2H, m), 2.64–2.78 (1H, m), 4.44 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.73 (1H, td, $J=9.0, 4.5\text{Hz}$), 6.86–6.98 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.34–7.46 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

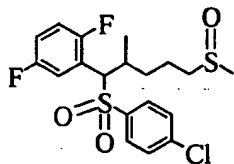
MS (m/z): 419, 421 (M^++H).

HRMS (FAB): $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (M^++H) として

理論値: 419.0718

実測値: 419.0715

実施例 44 : 2 - [1 - [(4-クロロフェニル) スルホニル] - 2-メチル-
5 - (メチルスルフィニル) ペンチル] - 1, 4-ジフルオロベンゼン



実施例 43 で得られた 2 - [1 - [(4-クロロフェニル) スルホニル] - 2-メチル-5 - (メチルチオ) ペンチル] - 1, 4-ジフルオロベンゼン (異性体 43-A) (180mg, 0.430mmol) を塩化メチレン (10ml) に溶解し、氷冷下にて 3-クロロ過安息香酸 (89mg, 0.52mmol) を加えた後、室温にて 14 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 40 : 1) にて精製し標記化合物 (172mg, 92%) を無色油状物として得た。

IR (ATR) ν : 2920, 1495, 1317, 1279, 1238, 1146, 1086, 1036, 829, 789, 752, 712, 615, 559, 471 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.00-1.10 (3H, m), 1.50-1.75 (1H, m), 1.78-2.10 (3H, m), 2.60 (1.5H, s), 2.60 (1.5H, s), 2.65-2.90 (3H, m), 4.50 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.77 (1H, td, $J=9.2, 4.4\text{Hz}$), 6.90-7.00 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.40-7.60 (1H, m), 7.50 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

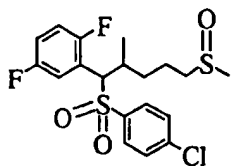
MS (m/z) : 435, 437 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

HRMS (FAB) : $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}_2$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) として

理論値 : 435.0667

実測値 : 435.0655

実施例 45 : 2 - [1 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 2 - メチル - 5 - (メチルスルフィニル) ペンチル] - 1 , 4 - ジフルオロベンゼン



実施例 43 で得られた 2 - [1 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 2 - メチル - 5 - (メチルチオ) ペンチル] - 1 , 4 - ジフルオロベンゼン (異性体 43 - B) (175mg , 0.418mmol) を塩化メチレン (10ml) に溶解し、氷冷下にて 3 - クロロ過安息香酸 (87mg , 0.50mmol) を加えた後、室温にて 14 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 40 : 1) にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (118mg , 65%) を白色粉末として得た。

融点 : 107 - 112℃.

IR (ATR) ν : 3087, 2943, 1496, 1315, 1242, 1178, 1149, 1088, 1028, 829, 731, 623, 584, 538, 457 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.15 - 1.40 (4H, m), 1.45 - 2.00 (3H, m), 2.50 - 2.85 (3H, m), 2.54 (3H, s), 4.46 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.78 (1H, td, $J=9.0, 4.7\text{Hz}$), 6.90 - 7.00 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.35 - 7.50 (1H, m), 7.49 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

MS (m/z) : 435, 437 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析値 : $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}_2$ として

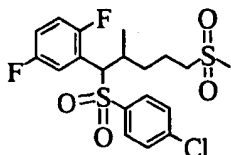
理論値 : C 52.47% ; H 4.87% ; Cl 8.15% ;

F 8.74%; S 14.74%.

実測値: C 52.44%; H 4.85%; Cl 8.17%;

F 8.79%; S 14.63%.

実施例46: 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチル-5-(メチルスルホニル)ペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例44で得られた2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチル-5-(メチルスルフィニル)ペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(76mg, 0.18mmol)を塩化メチレン(5ml)に溶解し、氷冷下にて3-クロロ過安息香酸(36mg, 0.21mmol)を加えた後、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=100:1)にて精製し、淡黄褐色油状物を得た。得られた淡黄褐色油状物をジエチルエーテル/塩化メチレンにて固体化し、標記化合物(61mg, 77%)を白色粉末として得た。

融点: 115-117℃.

IR (ATR) ν : 3078, 2937, 1493, 1311, 1286, 1230, 1151, 1136, 1086, 831, 754, 729, 712, 623, 542, 519, 471, 459 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.03 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.60-1.80 (1H, m), 1.85-2.20 (3H, m), 2.70-2.90 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.07 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.49 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.76 (1H, td, $J=9.1, 4.5\text{Hz}$), 6.90-7.00 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.35-7.60 (1H, m), 7.49

(2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

MS (m/z): 451, 453 (M^++H).

元素分析値: $C_{19}H_{21}ClF_2O_4S_2$ として

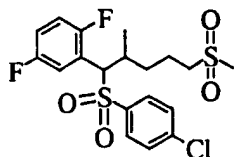
理論値: C 50.61%; H 4.96%; Cl 7.86%;

F 8.43%; S 14.22%.

実測値: C 50.57%; H 4.74%; Cl 7.85%;

F 8.58%; S 14.25%.

実施例47: 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチル-5-(メチルスルホニル)ペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例45で得られた2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチル-5-(メチルスルフィニル)ペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(66mg, 0.15mmol)を塩化メチレン(5ml)に溶解し、氷冷下にて3-クロロ過安息香酸(32mg, 0.19mmol)を加えた後、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=100:1)にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテル/塩化メチレンにて洗浄し、標記化合物(52mg, 76%)を白色粉末として得た。

融点: 142-144℃.

IR (ATR) ν : 3082, 2937, 1495, 1317, 1290,

1234, 1151, 1130, 1092, 831, 769, 754, 731,

712, 625, 544, 525, 503, 472, 449, 417 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.15-1.40 (1H, m),

1.32 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.40-2.05 (3H, m),

2.65–3.10 (3H, m), 2.88 (3H, s), 4.46 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 6.77 (1H, td, $J=9.1, 4.6$ Hz), 6.90–7.00 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.35–7.50 (1H, m), 7.49 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

MS (m/z): 451, 453 ($M^+ + H$).

元素分析値: $C_{19}H_{21}ClF_2O_4S_2$ として

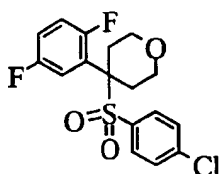
理論値: C 50.61%; H 4.69%; Cl 7.86%;

F 8.43%; S 14.22%.

実測値: C 50.48%; H 4.59%; Cl 7.93%;

F 8.57%; S 14.09%.

実施例48: 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)テトラヒドロピラン



実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(1.0g, 3.30mmol)をテトラヒドロフラン(70ml)に溶解し、 -78°C にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.57M, 5.3ml, 8.3mmol)を滴下した。滴下終了後、反応液を -78°C にて10分間攪拌し、さらに氷冷下にて30分間攪拌した。反応液に -78°C にて2-ブロモエチルエーテル(0.55ml, 3.9mmol)を滴下し、滴下終了後、14時間かけて室温に昇温した。反応液に水(2.0ml)を加えた後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をジイソプロピルエーテル/塩化メチレンにて洗浄し、標記化合物(317mg,

26%)を白色粉末として得た。

融点：157-160℃.

IR (ATR) ν : 2966, 2862, 1496, 1309, 1188,
1149, 1086, 1012, 899, 841, 808, 750, 710,
629, 592, 569, 536, 515, 471 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.40-2.80 (4H, m),
3.32 (2H, t, $J=12.5\text{Hz}$), 4.02 (2H, dt, $J=$
11.8, 3.3Hz), 6.82-6.95 (1H, m), 7.05-7.17
(2H, m), 7.38 (2H, s), 7.39 (2H, s).

MS (m/z): 373, 375 (M^++H).

元素分析値: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$ として

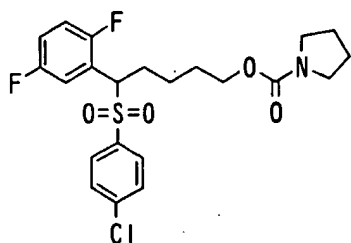
理論値: C 54.77%; H 4.06%; Cl 9.51%;

F 10.19%; S 8.60%.

実測値: C 54.55%; H 4.00%; Cl 9.69%;

F 10.33%; S 8.64%.

実施例49: 5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)ペンチル=1-ピロリジンカルボキシレート



実施例29で得られた5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ペンタノール (390mg, 1.04mmol) の塩化メチレン (6ml) 溶液にトリエチルアミン (152 μ l, 1.09mmol), およびクロル蟻酸4-ニトロフェニル (220mg,

1. 09 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、粗製の5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)ペンチル=4-ニトロフェニル=カルボナート(759 mg)を得た。得られた粗製5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)ペンチル=4-ニトロフェニル=カルボナート(268 mg)を塩化メチレン(4 ml)に溶解し、トリエチルアミン(76.7 μ l, 0.551 mmol)、およびピロリジン(46.0 μ l, 0.551 mmol)を加えた後、室温で15時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに溶解後、飽和炭酸水素カリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。次いで、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(40% 酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、標記化合物(128 mg, 74%)を淡褐色油状物として得た。

IR (ATR) ν : 3086, 2954, 2875, 1689, 1583, 1496, 1423, 1321, 1176, 1147, 1084, 1012, 874, 752, 536, 467 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.26-1.38 (2H, m), 1.54-1.73 (2H, m), 1.78-1.90 (4H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 3.19-3.40 (4H, m), 3.96-4.05 (2H, m), 4.52 (1H, dd, $J=11.5, 2.7$ Hz), 6.83 (1H, td, $J=9.1, 4.4$ Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.52 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

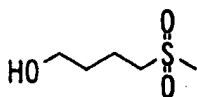
MS (m/z) 472 ($M^+ + H$).

HRMS (FAB): C₂₂H₂₄ClF₂NO₄S ($M^+ + H$) として

理論値：472.1161

分析値：472.1124

参考例3：4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール



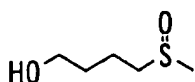
氷冷攪拌下、4-(メチルチオ)-1-ブタノール (1.01g, 8.40 mmol) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (3.04g, 17.6 mmol) を加え、室温下20時間攪拌した。反応終了を確認後、溶媒を減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテル、水を加え、水層を分離し、水層を減圧濃縮した。残渣に塩化メチレンを加え、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン (=1:20) 溶出部より標記化合物 (1.21g, 95%) を淡黄色油状物として得た。

IR (ATR) ν : 3494, 2931, 2877, 1457, 1413, 1282, 1122, 1054, 1029, 966, 827, 765, 518, 462 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.55–1.91 (3H, m), 1.91–2.11 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.09 (2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 3.72 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$).

MS (m/z): 153 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

参考例4：4-(メチルスルフィニル)-1-ブタノール



氷冷攪拌下、4-(メチルチオ)-1-ブタノール (465 mg, 3.87 mmol) のテトラヒドロフラン (15 ml)、および水 (3 ml) の混合溶液に過ヨウ素酸ナトリウム (1.24 g, 5.80 mmol) を加え、室温下

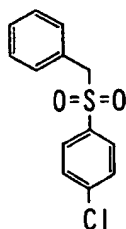
21. 5時間攪拌した。反応終了を確認後、反応溶液を塩化メチレンにて希釈し、セライトろ過に付した。ろ液を減圧濃縮後、塩化メチレンを加え、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン（＝1：10）溶出部より標記化合物（160mg, 30%）を淡黄色油状物として得た。

IR (ATR) ν : 3369, 2937, 2867, 1658, 1452, 1411, 1054, 1006, 941, 694 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40–1.55 (1H, br), 1.68–1.83 (2H, m), 1.93–2.08 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.09 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 3.72 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$).

MS (m/z): 137 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例50: 1-クロロ-4-(ベンジルスルホニル)ベンゼン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (306mg, 1.54mmol) およびベンジルブロミド (0.18ml, 1.54mmol) をn-ブタノール (15ml) に加え、70℃にて5時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝8：1）溶出部より標記化合物 (299mg, 73%) を白色固体として得た。

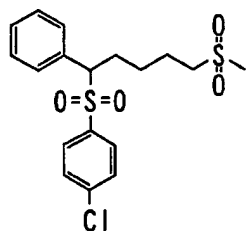
融点: 147.5–148.5℃.

IR (ATR) ν : 3060, 3029, 2994, 2942, 1583, 1571, 1492, 1475, 1454, 1396, 1311, 1294, 1274, 1147, 1087, 1014, 977, 917, 831, 773, 757, 696, 642, 532, 462 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.31 (2H, s), 7.23–7.38 (4H, m), 7.38–7.46 (2H, m), 7.49–7.58 (2H, m).

MS (m/z): 267 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 51: 1-クロロ-4-(5-メチルスルホニル-1-フェニルペンチル)スルホニルベンゼン



1-クロロ-4-(ベンジルスルホニル)ベンゼン (90mg, 0.337 mmol)、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (69mg, 0.453 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (233mg, 0.965 mmol) のトルエン (20ml) 溶液をアルゴン雰囲気下21時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=2:1) 溶出部より標記化合物 (44mg, 33%) を白色固体として得た。融点: 151–152℃。

IR (ATR) ν : 2937, 2867, 1577, 1467, 1396, 1319, 1270, 1203, 1147, 1087, 1058, 1014, 962, 842, 802, 755, 696, 632, 565, 530, 474,

420 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.34–1.52 (2H, m), 1.79–1.97 (2H, m), 2.13–2.28 (2H, m), 2.45–2.58 (1H, m), 2.86 (3H, s), 2.89–3.00 (2H, m), 4.01 (1H, dd, J=11.2, 3.9 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.22–7.47 (8H, m).

MS (m/z): 401 (M⁺+H).

元素分析: C₁₈H₂₁ClO₄S₂として

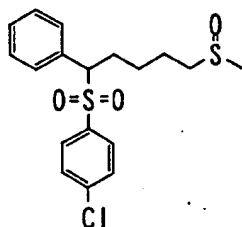
理論値: C 53.92%; H 5.28%; Cl 8.84%;

S 16.00%.

実測値: C 53.92%; H 5.21%; Cl 9.05%;

S 15.88%.

実施例52: 1-クロロ-4-(5-メチルスルフィニル-1-フェニルペンチル)スルホニルベンゼン



実施例50で得られた4-クロロ-1-(ベンジルスルホニル)ベンゼン (122mg, 0.457mmol)、参考例4で得られた4-(メチルスルフィニル)-1-ブタノール (81mg, 0.595mmol) およびシアノメチレントリーn-ブチルホスホラン (221mg, 0.916mmol) のトルエン (15ml) 溶液をアルゴン雰囲気下2日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン:メタノール (=100:1) 溶出部より白色固体を得た。得られ

た白色固体をジエチルエーテルより再結晶し、標記化合物（20mg，11%）を白色針状晶として得た。

融点：98.5–99.5℃.

IR (ATR) ν : 2935, 2856, 1575, 1473, 1455, 1392, 1309, 1276, 1143, 1081, 1016, 946, 829, 794, 755, 694, 624, 563, 520, 464 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.2–1.50 (2H, m), 1.70–1.90 (2H, m), 2.15–2.28 (1H, m), 2.45–2.70 (2H, m), 2.52 (3H, s), 4.02 (1H, dd, $J=11.4, 3.8\text{Hz}$), 7.05–7.12 (1H, m), 7.20–7.47 (8H, m).

MS (m/z): 385 (M^++H).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_3\text{S}_2$ として

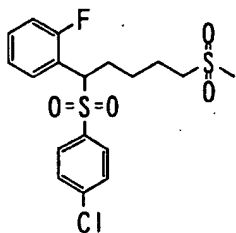
理論値: C 56.16%; H 5.50%; Cl 9.21%;

S 16.66%.

実測値: C 56.03%; H 5.37%; Cl 9.29%;

S 16.69%.

実施例53: 1-[1-[(4-クロロフェニル) スルホニル] -5-(メチルスルホニル) ペンチル] -2-フルオロベンゼン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（203mg，1.02mmol）および2-フルオロベンジルブロミド（124 μL ，1.02mmol）をn-ブタノール（5ml）に加え、70℃にて5時間攪拌した。室

温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に塩化メチレンを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルにて洗浄し白色粉末 (111mg) を得た。

次いで、得られた白色粉末 (35mg)、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (38mg, 0.250mmol) およびシアノメチレントリー-n-ブチルホスホラン (60mg, 0.246mmol) のトルエン (10ml) 溶液をアルゴン雰囲気下17.5時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=1:1) 溶出部より標記化合物を白色固体 (46mg) として得た。

融点：167-168℃.

IR (ATR) ν : 2948, 2867, 1614, 1579, 1488, 1455, 1396, 1319, 1290, 1268, 1230, 1199, 1149, 1126, 1085, 1014, 962, 829, 792, 767, 752, 713, 628, 572, 532, 495, 458, 430 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.52 (2H, m), 1.80-1.98 (2H, m), 2.16-2.29 (1H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 4.55 (1H, dd, $J=11.0, 4.2\text{Hz}$), 6.85 (1H, td, $J=9.1, 1.1\text{Hz}$), 7.17-7.39 (4H, m), 7.43-7.58 (3H, m).

MS (m/z): 419 (M^++H).

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClFO}_4\text{S}_2$ として

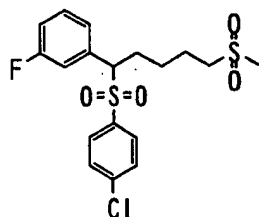
理論値: C 51.61%; H 4.81%; Cl 8.46%;

F 4.53%; S 15.31%.

実測値: C 51.65%; H 4.74%; Cl 8.33%;

F 4.50%; S 15.20%.

実施例54：1-[1-[(4-クロロフェニル) スルホニル] -5-(メチル
スルホニル) ペンチル] -3-フルオロベンゼン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (216 mg, 1.09 mmol) および 3-フルオロベンジルブロミド (136 μ L, 1.09 mmol) を n-ブタノール (5 ml) に加え、70℃にて5時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に塩化メチレンを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルにて洗浄し白色粉末 (208 mg) を得た。

次いで、得られた白色粉末 (59 mg)、参考例3で得られた 4-(メチルスルホニル) -1-ブタノール (65 mg, 0.427 mmol) およびシアノメチレントリ- n-ブチルホスホラン (100 mg, 0.414 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 29.5 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=2:3) 溶出部より標記化合物を白色固体 (71 mg) として得た。

融点：116-117℃.

IR (ATR) ν : 2942, 2875, 1590, 1469, 1394, 1317, 1295, 1270, 1241, 1201, 1145, 1083, 1012, 964, 875, 840, 798, 769, 752, 705, 686, 634, 592, 541, 530, 512, 491, 464 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34-1.52 (2H,

m), 1.78-1.99 (2H, m), 2.09-2.22 (1H, m),
 2.41-2.56 (1H, m), 2.81-3.03 (2H, m), 2.88
 (3H, s), 4.01 (1H, dd, $J=11.2, 3.9$ Hz), 6.83
 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=9.3$ Hz),
 7.03 (1H, td, $J=8.1, 2.2$ Hz), 7.23 (1H, td,
 $J=7.9, 6.0$ Hz), 7.32-7.50 (4H, m).

MS (m/z): 419 ($M^+ + H$).

元素分析値: $C_{18}H_{20}ClFO_4S_2$ として

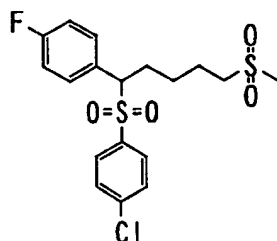
理論値: C 51.61%; H 4.81%; Cl 8.31%;

F 4.53%; S 15.31%.

実測値: C 51.68%; H 4.72%; Cl 8.31%;

F 4.52%; S 15.30%.

実施例55: 1-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチル
 スルホニル)ペンチル]-4-フルオロベンゼン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (183 mg, 0.921 mmol) および 4-フルオロベンジルブロミド (112 μ L, 0.921 mmol) を *n*-ブタノール (5 mL) に加え、70℃にて6時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルにて洗浄し白色粉末 (150 mg) を得た。

次いで、得られた白色粉末 (57 mg)、参考例3で得られた 4-(メチルス

ルホニル) -1-ブタノール (62mg, 0.407mmol) およびシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (97mg, 0.400mmol) のトルエン (10ml) 溶液をアルゴン雰囲気下17時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (= 2 : 3) 溶出部より標記化合物を白色固体 (58mg) として得た。

融点：141-142.5℃.

IR (ATR) ν : 2937, 2865, 1606, 1577, 1508, 1467, 1394, 1317, 1292, 1270, 1236, 1147, 1126, 1085, 1014, 962, 838, 825, 755, 721, 626, 574, 553, 514, 482, 455 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.35-1.50 (2H, m), 1.80-1.97 (2H, m), 2.09-2.21 (1H, m), 2.43-2.56 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 4.01 (1H, dd, $J=11.2, 3.9\text{Hz}$), 6.97 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.03-7.11 (2H, m), 7.36-7.48 (4H, m).

MS (m/z): 419 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClFO}_4\text{S}_2$ として

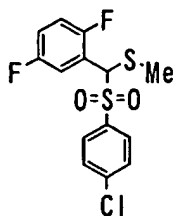
理論値: C 51.61%; H 4.74%; Cl 8.46%;

F 4.53%; S 15.31%.

実測値: C 51.74%; H 4.74%; Cl 8.28%;

F 4.53%; S 15.36%.

実施例56: 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-メチルチオ]メチル-1,4-ジフルオロベンゼン



窒素雰囲気下、水素化ナトリウム（12mg，0.30mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド懸濁液（2.0ml）に、室温にて実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1，4-ジフルオロベンゼン（82.8mg，0.27mmol）を加え10分間攪拌した。この溶液に、メチルメタンチオスルホネート（28.1mg，0.27mmol）を加え、さらに30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液（10ml）を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：ジエチルエーテル＝4：1）にて精製し、標記化合物（36mg，38%）を白色固体として得た。

融点：128-129℃.

IR (ATR) ν : 1489, 1315, 1234, 1147, 1078, 829 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.47 (3H, s), 5.22 (1H, s), 6.88 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.13 (1H, m), 7.41 (2H, m), 7.60 (2H, m).

MS (m/z): 173 ($\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{Ar}$).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}_2$ として

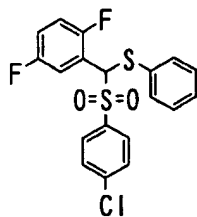
理論値: C 48.21%; H 3.18%; S 18.39%;

Cl 10.16%; F 10.89%.

実測値: C 48.41%; H 3.28%; S 17.88%;

Cl 10.41%; F 10.57%.

実施例 57 : 2 - [1 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 1 - フェニル
チオ] メチル - 1, 4 - ジフルオロベンゼン



実施例 56 の方法と同様の手法により、フェニル フェニルチオスルホネート
を用いて標記化合物を合成した。

融点 : 84 - 85℃.

IR (ATR) ν : 1492, 1319, 1149, 1086, 825 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 5.53 (1H, s),
6.91 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.23-7.31 (4H,
m), 7.35-7.40 (4H, m), 7.65 (2H, m) 7.65 (2H,
m), 7.40-7.35 (4H, m), 7.31-7.23 (4H, m),
7.01 (1H, m), 6.91 (1H, m), 5.53 (1H, s).

MS (m/z) : 235 ($\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{Ar}$).

元素分析値 : $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}_2$ として

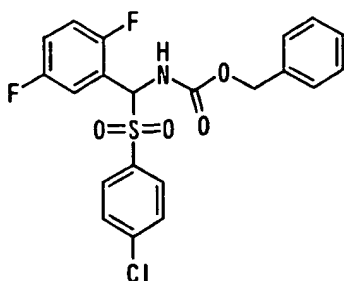
計算値 : C 55.54%; H 3.19%; S 15.61%;

Cl 8.63%; F 9.25%.

実測値 : C 55.50%; H 3.18%; S 15.51%;

Cl 8.40%; F 9.03%.

実施例 58 : [(4 - クロロフェニル) スルホニル - (2, 5 - ジフルオロフェニ
ル) メチル] カルバミン酸ベンジル



カルバミン酸ベンジル (151mg, 1.0mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (0.4ml) に、水 (1.0ml)、クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (199mg, 1.0mmol)、2,5-ジフルオロベンズアルデヒド (142mg, 1.0mmol)、蟻酸 (0.24ml) を加え、反応液を19時間、室温にて攪拌した。白色沈殿が生じた反応液にジエチルエーテル及び水を加え、沈殿を濾取、さらにジエチルエーテルにて充分洗浄し、標記化合物 (251mg, 51%) を得た。

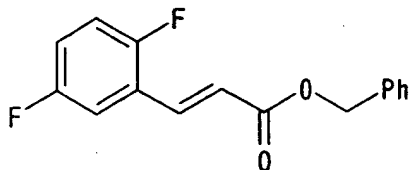
融点: 183–184℃.

IR (ATR) ν : 1726, 1518, 1495, 1319, 1230, 1147, 831 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 4.91 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 4.97 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 6.25 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 7.2–7.45 (7H, m), 7.70 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.71 (1H, m), 7.78 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.33 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$).

MS (m/z): 275 ($M^+ - \text{SO}_2\text{Ar}$).

参考例5: 2,5-ジフルオロフェニルアクリル酸ベンジル



2,5-ジフルオロフェニルアクリル酸 (184mg, 1mmol)、ベンジルア

ルコール (104 ml, 1 mmol)、N, N-ジメチルアミノピリジン (36 mg, 0.3 mmol) の塩化メチレン溶液 (10 ml) に、窒素雰囲気下室温にてジシクロヘキシルカルボジイミド (206 mg, 1.0 mmol) を加えて 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を 10 ml のヘキサン-ジエチルエーテル (4 : 1) を加え、生じた沈殿をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製して、標記化合物 (242 mg, 88%) を得た。

融点 : 45 - 46 °C.

IR (ATR) ν : 1712, 1641, 1305, 1167, 692 cm^{-1} .

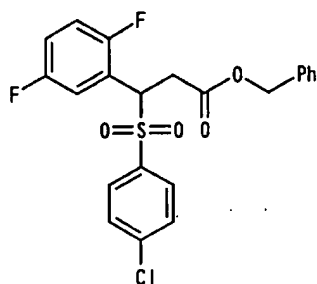
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.24 (s, 2H),

6.54 (d, 1H, $J = 16.4 \text{ Hz}$), 7.03 (m, 2H), 7.18

(m, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.77 (d, 1H, $J = 16.4$

Hz).

実施例 59 : 3-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-(2,5-ジフルオロフェニル) プロピオン酸ベンジル



2,5-ジフルオロフェニルアクリル酸ベンジル (108 mg, 0.39 mmol) と 4-クロロベンゼンチオール (57 mg, 0.39 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、窒素雰囲気下室温にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.57 M, 0.05 ml) を加え、1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン : ジエチルエーテル (= 10 : 1) 溶出部を減圧濃縮した。

次いで、得られた残渣をメタノール（10 ml）に溶解し、水（1.0 ml）、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物（5.0 mg）、30%過酸化水素水（2 ml）を室温下加えて48時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（50 ml）で希釈した後に、水と飽和食塩水でよく洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝8：1）で精製して標記化合物（33 mg, 19%）を得た。

融点：127-128℃.

IR (ATR) ν : 1734, 1498, 1317, 1211, 1170, 1149, 748 cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.12 (dd, 1H, $J=10.4, 16.8$ Hz), 3.48 (dd, 1H, $J=4.4, 16.8$ Hz), 4.98 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 5.02 (m, 1H), 5.03 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 6.79 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 3H), 7.23 (m, 3H), 7.38 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J=8.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C 57.46%; H 3.91%; S 6.97%;

Cl 7.70%; F 8.26%.

実測値 C 57.60%; H 3.89%; S 7.02%;

Cl 7.83%; F 8.31%.

MS (m/z): 450 (M^+).

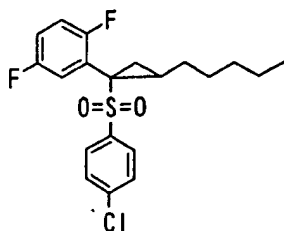
HRMS (EI): $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}$ (M^+)として

理論値: 450.0504

実測値: 450.0496

実施例60: 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-ペンチル

シクロプロピル] -1, 4-ジフルオロベンゼン



実施例 22 で得られた 1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-オクタノールの異性体混合物 (91.0 mg, 0.218 mmol) の塩化メチレン (4 ml) 溶液に、窒素雰囲気下 0℃においてトリエチルアミン (36.4 μ l, 0.262 mmol)、およびメタンスルホニル=クロリド (18.6 μ l, 0.240 mmol) を加えた後、0℃で 2 時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈後、水、および飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた残渣をショートシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=3:1) 溶出部を減圧濃縮し無色油状物を得た。

次いで、得られた無色油状物をテトラヒドロフラン (4 ml) に溶解後、アルゴン気流下、-78℃において、n-ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 0.127 ml, 0.200 mmol) を加えた後、-78℃で 3 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄後、乾燥 (MgSO₄)、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (8% 酢酸エチル-ヘキサン) で精製し標記化合物 (48.1 mg, 66%) を無色油状物として得た。

IR (ATR) ν : 2929, 2925, 2858, 1585, 1496, 1317, 1250, 1176, 1146, 1090, 1014, 889, 827, 796, 760, 715, 602, 565, 478 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.43-0.62 (1H,

m), 0.83–0.95 (3H, m), 1.13–1.70 (7.66H, m), 1.82–1.93 (0.33H, m), 1.99 (0.33H, dd, $J=9.8, 5.4$ Hz), 2.07 (0.66H, dd, $J=9.8, 5.9$ Hz), 2.26–2.40 (1H, m), 6.74–6.84 (1H, m), 6.91 (0.33H, td, $J=9.0, 4.4$ Hz), 6.98–7.05 (1H, m), 7.13 (0.66H, ddd, $J=8.6, 5.6, 3.2$ Hz), 7.35–7.50 (4H, m).

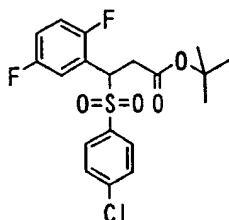
MS (m/z) 399 ($M^+ + H$).

HRMS (FAB): $C_{20}H_{22}ClF_2O_2S$ ($M^+ + H$) として

理論値: 399.0997

実測値: 399.1006

実施例 61: 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピオン酸 t-ブチル



アルゴン雰囲気下、 -78°C において、実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (3.03 g, 10.0 mmol) のジメトキシエタン溶液 (50 ml) にn-ブチルリチウム (1.57 Mヘキサン溶液, 7.01 ml) を滴下後、反応溶液を室温まで昇温した。次いで、反応溶液を -78°C に冷却し、プロモ酢酸 t-ブチル (1.48 ml, 10.0 mmol) を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、次いで、水、および飽和食塩水で洗浄した。乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒を留去し、得られた残渣をショートシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エ

チル 3 : 1) に付し、次いで得られた固体をヘキサンより再結晶し標記化合物 (3. 30 g, 79%) を無色固体として得た。

融点 : 140. 5 – 142. 0℃.

IR (ATR) ν : 3074, 2983, 1722, 1585, 1496, 1427, 1396, 1369, 1275, 1257, 1215, 1142, 1086, 955, 835, 781, 750, 712, 665, 606, 559, 467 cm^{-1} .

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 28 (9H, s), 3. 00 (1H, dd, $J=16. 4, 10. 7\text{Hz}$), 3. 37 (1H, dd, $J=16. 4, 4. 4\text{Hz}$), 5. 00 (1H, dd, $J=10. 7, 4. 4\text{Hz}$), 6. 85 (1H, td, $J=9. 0, 4. 6\text{Hz}$), 6. 96 – 7. 03 (1H, m), 7. 19 (1H, ddd, $J=8. 8, 5. 6, 3. 2\text{Hz}$), 7. 41 (2H, d, $J=8. 3\text{Hz}$), 7. 50 (2H, d, $J=8. 3\text{Hz}$).

MS (m/z) : 417 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

HRMS (FAB) : $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) として

理論値 : 416. 0661

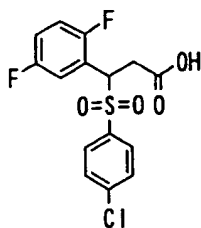
実測値 : 416. 0690

元素分析値 : $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}$ として

理論値 : C 54. 74%; H 4. 59%; Cl 8. 50%;
F 9. 11%; S 7. 69%.

実測値 : C 54. 67%; H 4. 55%; Cl 8. 54%;
F 9. 17%; S 7. 80%.

実施例 62 : 3 – [(4 – クロロフェニル) スルホニル] – 3 – (2, 5 – ジフルオロフェニル) プロピオン酸



0℃において、3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピオン酸 t-ブチル (3.10 g, 7.43 mmol) の塩化メチレン (30 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣にトルエンを加えた後、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (2.29 g, 85%) を無色針状結晶として得た。

融点: 152.0-153.0℃.

IR (ATR) ν : 2956, 1707, 1576, 1496, 1427, 1396, 1321, 1255, 1217, 1115, 1086, 1012, 914, 893, 829, 795, 756, 708, 619, 536, 459 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.13 (1H, dd, $J=17.1, 10.4\text{ Hz}$), 3.53 (1H, dd, $J=17.1, 4.6\text{ Hz}$), 5.02 (1H, dd, $J=10.4, 4.6\text{ Hz}$), 6.85 (1H, td, $J=9.0, 4.6\text{ Hz}$), 6.96-7.03 (1H, m), 7.18 (1H, ddd, $J=8.5, 5.4, 3.2\text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

MS (m/z): 360 (M^+).

HRMS (EI): $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}$ (M^+) として

理論値: 360.0035

実測値: 360.0026

元素分析値: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}$ として

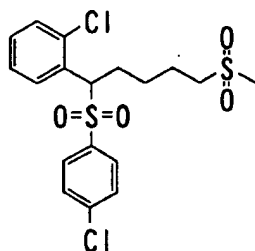
理論値：C 49.94%；H 3.07%；Cl 9.83%；

F 10.53%；S 8.89%.

実測値：C 49.74%；H 2.99%；Cl 9.88%；

F 10.63%；S 8.98%.

実施例63：1-クロロ-2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ベンゼン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (205 mg, 1.03 mmol) および 2-クロロベンジルブロミド (134 μ l, 1.03 mmol) をジメトキシエタン (5 ml) に加え、70℃にて6時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をヘキサンにて洗浄し白色粉末 (231 mg) を得た。

次いで、得られた白色粉末 (92 mg)、参考例3で得られた 4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (96 mg, 0.631 mmol) およびシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (148 mg, 0.614 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下20時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=1:1) 溶出部より標記化合物 (74 mg) を無色油状物として得た。

IR (ATR) ν : 2931, 2873, 1573, 1475, 1442, 1394, 1313, 1276, 1133, 1083, 1033, 1012,

962, 908, 829, 794, 748, 713, 684, 626, 568,
518, 464 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33–1.52 (2H, m), 1.79–1.98 (2H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.50–2.60 (1H, m), 2.86 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 4.86 (1H, dd, $J=11.0, 3.9\text{ Hz}$), 7.17–7.29 (3H, m), 7.29–7.38 (2H, m), 7.41–7.50 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

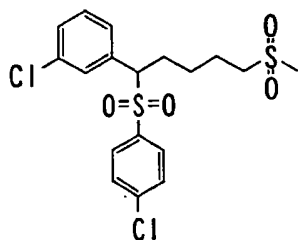
MS (m/z): 435 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

HRMS (FAB): $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{Cl}_2\text{S}_2$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) として

理論値: 435.0258

実測値: 435.0264

実施例 64: 1-クロロ-3-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ベンゼン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (219 mg, 1.10 mmol) および 3-クロロベンジルブロミド (142 μl , 1.03 mmol) をジメトキシエタン (5 ml) に加え、70℃にて6時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をヘキサンにて洗浄し白色粉末 (304 mg) を得た。

次いで、得られた白色粉末 (92 mg)、参考例 3 で得られた 4-(メチルス

ルホニル) -1-ブタノール (96 mg, 0.631 mmol) およびシアノメチレントリー n-ブチルホスホラン (148 mg, 0.614 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 20 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (= 2 : 3) 溶出部より標記化合物 (51 mg) を無色油状物として得た。

IR (ATR) ν : 3089, 3023, 1573, 1475, 1394, 1278, 1195, 1139, 1081, 1012, 962, 885, 829, 804, 750, 694, 626, 578, 530, 462 cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32–1.50 (2H, m), 1.79–1.97 (2H, m), 2.09–2.22 (1H, m), 2.40–2.52 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90–3.00 (2H, m), 3.98 (1H, dd, $J=11.2, 3.9\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.10 (1H, s), 7.20 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.28–7.32 (1H, m), 7.35–7.47 (4H, m).

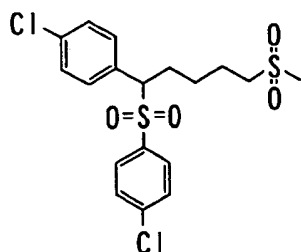
MS (m/z) : 435 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

HRMS (FAB) : $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{Cl}_2\text{S}_2$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) として

理論値 : 435.0258

実測値 : 435.0240

実施例 65 : 1-クロロ-4-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ベンゼン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (211 mg, 1.06 mmol) および 4-クロロベンジルブロミド (218 mg, 1.06 mmol) をジメトキシエタン (5 ml) に加え、70℃にて6時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をヘキサンにて洗浄し白色粉末 (274 mg) を得た。

次いで、得られた白色粉末 (61 mg)、参考例3で得られた 4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (63 mg, 0.414 mmol) およびシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (97 mg, 0.403 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下20時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=2:3) 溶出部より標記化合物 (37 mg) を無色油状物として得た。

IR (ATR) ν : 2931, 2871, 1581, 1492, 1475, 1411, 1394, 1276, 1139, 1085, 1012, 962, 908, 827, 752, 713, 661, 620, 566, 518, 470 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35–1.51 (2H, m), 1.75–1.98 (2H, m), 2.05–2.25 (1H, m), 2.42–2.55 (1H, m), 2.84–3.10 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.99 (1H, dd, $J=11.0, 3.9\text{ Hz}$), 6.99

−7.10 (2H, m), 7.20−7.35 (2H, m), 7.35−7.55 (4H, m).

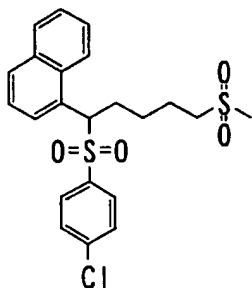
MS (m/z): 435 ($M^+ + H$).

HRMS (FAB): $C_{18}H_{21}O_4Cl_2S_2$ ($M^+ + H$) として

理論値: 435.0258

実測値: 435.0240

実施例 66: 1-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ナフタレン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (183 mg, 0.921 mmol) および 1-ブロモメチルナフタレン (204 mg, 0.921 mmol) をジメトキシエタン (10 ml) に加え、70℃にて6時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をヘキサンにて洗浄し白色粉末 (175 mg) を得た。

次いで、得られた白色粉末 (93 mg)、参考例 3 で得られた 4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (92 mg, 0.604 mmol) およびシアノメチレントリー n-ブチルホスホラン (142 mg, 0.589 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 18 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (=1:1) 溶出部より標記化合物を白色固体 (80 mg) として得た。

IR (ATR) ν : 2929, 2869, 1577, 1511, 1475,
1394, 1301, 1276, 1137, 1083, 1012, 962,
906, 863, 808, 763, 709, 640, 622, 574, 532,
457 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.35–1.55 (2H, m) 1.77–1.95 (2H, m), 2.29–2.46 (1H, m),
2.62–2.77 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.83–3.00
(2H, m), 5.07 (1H, dd, $J=10.9, 4.0\text{Hz}$), 7.10
(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.22–7.48 (4H, m), 7.51
(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$),
7.67 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$),
7.83 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

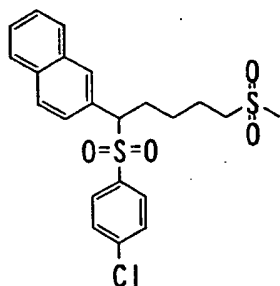
MS (m/z): 451 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

HRMS (FAB): $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{ClS}_2$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) として

理論値: 451.0805

実測値: 451.0816

実施例67: 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチル
スルホニル)ペンチル]ナフタレン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (211mg, 1.06
mmol) および 2-ブロモメチルナフタレン (235mg, 1.06
mmol) をジメトキシエタン (5ml) に加え、70℃にて5時間攪拌した。

室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をヘキサンにて洗浄し白色粉末 (90 mg) を得た。

次いで、得られた白色粉末 (60 mg)、参考例 3 で得られた 4- (メチルスルホニル) -1-ブタノール (59 mg, 0.388 mmol) およびシアノメチレントリー n-ブチルホスホラン (91 mg, 0.379 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 21 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (= 2 : 3) 溶出部より標記化合物を白色固体 (62 mg) として得た。

融点：146.0-147.0℃.

IR (ATR) ν : 2931, 2861, 1581, 1508, 1473, 1457, 1392, 1359, 1309, 1274, 1191, 1147, 1126, 1081, 1010, 968, 902, 869, 819, 752, 734, 703, 646, 624, 566, 522, 472, 453 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34-1.51 (2H, m), 1.78-1.99 (2H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 2.50-2.62 (1H, m), 2.84 (3H, s), 2.89-3.03 (2H, m), 4.19 (1H, dd, $J=11.2, 3.9\text{ Hz}$), 7.18-7.36 (4H, m), 7.39-7.61 (4H, m), 7.69-7.90 (3H, m).

MS (m/z): 451 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClO}_4\text{S}_2$ として

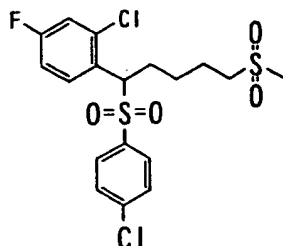
理論値: C 58.59%; H 5.14%; Cl 7.86%;

S 14.22%.

実測値: C 58.46%; H 5.03%; Cl 7.94%;

S 14.33%.

実施例68：2-クロロ-1-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]-4-フルオロベンゼン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (197mg, 0.992mmol) および2-クロロ-4-フルオロベンジルブロミド (222mg, 0.992mmol) をジメトキシエタン (5ml) に加え、70℃にて6時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をヘキサンにて洗浄し白色粉末 (225mg) を得た。

次いで、得られた白色粉末 (61mg)、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (59mg, 0.394mmol) およびシアノメチレントリー-n-ブチルホスホラン (93mg, 0.384mmol) のトルエン (10ml) 溶液をアルゴン雰囲気下15時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (= 1 : 1) 溶出部より標記化合物を白色固体 (38mg) として得た。

融点：124.0-125.0℃.

IR (ATR) ν : 2969, 2933, 1604, 1575, 1492, 1475, 1461, 1396, 1315, 1276, 1230, 1130, 1085, 1049, 1014, 973, 902, 850, 823, 782, 748, 659, 630, 588, 549, 501, 457 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30–1.50 (2H, m), 1.79–1.98 (2H, m), 2.10–2.25 (1H, m), 2.48–2.60 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.95 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 4.79 (1H, dd, $J=11.1, 4.0\text{ Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J=8.3, 2.7\text{ Hz}$), 7.05–7.15 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.60–7.70 (1H, m).

MS (m/z): 453 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FO}_4\text{S}_2$ として

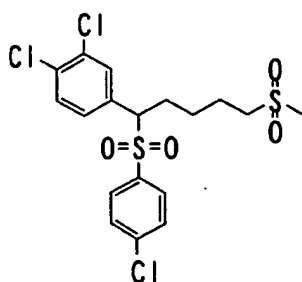
理論値: C 47.69%; H 4.22%; Cl 15.64%;

F 4.19%; S 14.55%.

実測値: C 47.44%; H 4.20%; Cl 15.37%;

F 4.07%; S 14.33%.

実施例69: 1, 2-ジクロロ-4-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ベンゼン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (208 mg, 1.05 mmol) および 3, 4-ジクロロベンジルブロミド (251 mg, 1.05 mmol) をジメトキシエタン (5 ml) に加え、70℃にて6時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をヘキサンにて洗浄し白色粉末 (270 mg) を得た。

次いで、得られた白色粉末 (66 mg)、参考例 3 で得られた 4- (メチルスルホニル) -1-ブタノール (62 mg, 0.407 mmol) およびシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (96 mg, 0.397 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 15 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (= 2 : 3) 溶出部より標記化合物を白色固体 (70 mg) として得た。

融点：143.0–144.0℃.

IR (ATR) ν : 2929, 2865, 1573, 1459, 1392, 1365, 1317, 1299, 1276, 1186, 1145, 1079, 1031, 1010, 975, 900, 823, 748, 709, 655, 626, 588, 563, 518, 474, 439 cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32–1.49 (2H, m), 1.79–1.96 (2H, m), 2.05–2.19 (1H, m), 2.39–2.50 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90–3.00 (2H, m), 3.97 (1H, dd, $J=11.2, 3.9$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J=8.3, 2.2$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.49 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

MS (m/z): 469 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{O}_4\text{S}_2$ として

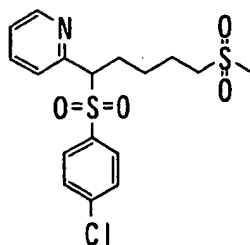
理論値: C 46.02%; H 4.08%; Cl 22.64%;

S 13.65%.

実測値: C 45.92%; H 4.06%; Cl 22.35%;

S 13.59%.

実施例 70: 2- [1- [(4-クロロフェニル) スルホニル] -5- (メチル

スルホニル) ペンチル] ピリジン

4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (200 mg, 1.01 mmol)、2-クロロメチルピリジン塩酸塩 (166 mg, 1.01 mmol) および酢酸カリウム (198 mg, 2.02 mmol) をn-ブタノール (5 ml) に加え、70℃にて5時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (= 3 : 1) 溶出部より白色固体 (123 mg) を得た。

次いで、得られた固体 (49 mg)、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (57 mg, 0.374 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (88 mg, 0.366 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下2日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン (= 1 : 50) 溶出部より標記化合物を白色固体 (40 mg) として得た。

融点：140.0–141.0℃.

IR (ATR) ν : 3012, 2948, 1587, 1471, 1436, 1392, 1321, 1290, 1263, 1197, 1149, 1089, 1006, 960, 825, 750, 703, 624, 565, 528, 499, 474, 410 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30–1.52 (2H,

m), 1.79–1.99 (2H, m), 2.29–2.49 (2H, m),
 2.86 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.33
 (1H, dd, $J=11.0, 4.2\text{ Hz}$), 7.20–7.30 (1H, m),
 7.32–7.52 (5H, m), 7.67–7.78 (1H, m), 8.40
 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$).

MS (m/z): 402 ($M^+ + H$).

元素分析: $C_{17}H_{20}NClO_4S_2$ として

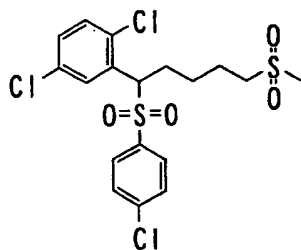
理論値: C 50.80%; H 5.02%; N 3.48%;

Cl 8.82%; S 15.96%.

実測値: C 50.67%; H 4.94%; N 3.53%;

Cl 8.72%; S 15.90%.

実施例 71: 1, 4-ジクロロ-2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ベンゼン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (38 mg, 0.192 mmol) および 2, 5-ジクロロベンジルブロミド (46 mg, 0.192 mmol) をジメトキシエタン (5 ml) に加え、70℃にて24時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液をショートカラム (シリカゲル) に付し、ジエチルエーテル溶出部を減圧濃縮した。得られた残渣をトルエン (5 ml) に溶解し、参考例 3 で得られた 4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (58 mg,

0.381 mmol) およびシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (89 mg, 0.370 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下 23 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (= 1 : 1) 溶出部より標記化合物 (32 mg, 35%) を無色油状物として得た。

IR (ATR) ν : 2933, 2869, 1581, 1465, 1394, 1313, 1278, 1191, 1133, 1083, 1039, 1012, 962, 887, 821, 752, 713, 630, 588, 532, 464 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33–1.50 (2H, m), 1.80–1.96 (2H, m), 2.09–2.21 (1H, m), 2.48–2.59 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90–2.99 (2H, t, $J=11.0, 4.2 \text{ Hz}$), 4.79 (1H, dd, $J=11.0, 4.2 \text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8.6 \text{ Hz}$), 7.20–7.29 (1H, m), 7.34–7.40 (2H, m), 7.46–7.52 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=2.5 \text{ Hz}$).

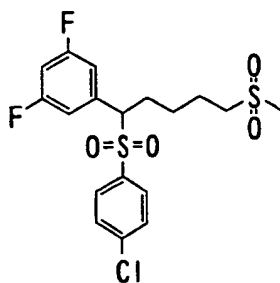
MS (m/z): 469, 471 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

HRMS (FAB): $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Cl}_3\text{S}_2$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) として

理論値: 468.9869

実測値: 468.9907

実施例 72: 1-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]-3,5-ジフルオロベンゼン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (49 mg, 0.247 mmol) および 3,5-ジフルオロベンジルブロミド (32 μ l, 0.247 mmol) をジメトキシエタン (5 ml) に加え、70℃にて24時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液をショートカラム (シリカゲル) に付し、ジエチルエーテル溶出部を減圧濃縮した。得られた残渣をトルエン (5 ml) に溶解し、参考例3で得られた 4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (58 mg, 0.381 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (89 mg, 0.370 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下23時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=1:1) 溶出部より標記化合物を白色固体 (39 mg, 36%) として得た。

融点: 126.0–127.0℃.

IR (ATR) ν : 2940, 1623, 1596, 1463, 1392, 1344, 1319, 1270, 1243, 1203, 1145, 1118, 1081, 1010, 987, 952, 863, 823, 752, 707, 680, 624, 539, 501, 478, 449 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35–1.62 (2H, m), 1.78–1.99 (2H, m), 2.05–2.19 (1H, m), 2.39–2.51 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90–3.05 (2H, m), 3.98 (1H, dd, $J=10.9, 4.0\text{ Hz}$), 6.62–6.75 (2H, m), 6.75–6.85 (1H, m), 7.38–

7.58 (4H, m).

MS (m/z): 436 ($M^+ + H$).

元素分析: $C_{18}H_{19}F_2O_4S_2$ として

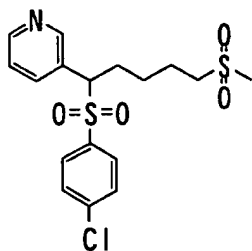
理論値: C 49.48%; H 4.38%; Cl 8.11%;

F 8.70%; S 14.68%.

実測値: C 49.45%; H 4.33%; Cl 8.10%;

F 8.88%; S 14.69%.

実施例73: 3-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ピリジン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (207 mg, 1.04 mmol)、3-クロロメチルピリジン塩酸塩 (171 mg, 1.04 mmol) および酢酸カリウム (204 mg, 2.08 mmol) をn-ブタノール (5 ml) に加え、70℃にて5時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (= 2:3) 溶出部より白色固体 (98 mg) を得た。

次いで、得られた固体 (29 mg)、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (102 mg, 0.670 mmol) およびシアノメチレントリーn-ブチルホスホラン (156 mg, 0.650 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下2日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣に1N塩酸/エタノールを加え減圧濃縮した後、残

渣をジエチルエーテルにて洗浄した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン（＝１：５０）溶出部より標記化合物（３８ｍｇ）を淡黄色油状物として得た。

IR (ATR) ν : 2929, 2873, 1575, 1477, 1425, 1394, 1276, 1178, 1132, 1083, 1012, 964, 908, 823, 757, 711, 651, 622, 563, 518, 458 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.35–1.52 (2H, m), 1.80–1.99 (2H, m), 2.13–2.26 (1H, m), 2.49–2.59 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90–2.99 (2H, m), 4.05 (1H, dd, $J=11.1, 4.0\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=7.8, 4.9\text{Hz}$), 7.38–7.48 (4H, m), 7.64 (1H, dt, $J=8.1, 2.0\text{Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.57 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$).

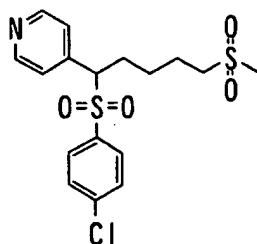
MS (m/z): 402 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

HRMS (FAB): $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{NCIS}_2$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) として

理論値: 402.0601

実測値: 402.0596

実施例 74: 4-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ピリジン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (207 mg, 1.04 mmol)、3-クロロメチルピリジン塩酸塩 (171 mg, 1.04 mmol) および酢酸カリウム (204 mg, 2.08 mmol) をn-ブタノール (5 ml) に加え、70℃にて5時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (= 2 : 3) 溶出部より白色固体 (117 mg) を得た。

次いで、得られた固体 (52 mg)、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (90 mg, 0.592 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (140 mg, 0.582 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下2日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣に1N塩酸/エタノールを加え減圧濃縮した後、残渣をジエチルエーテルにて洗浄した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン (= 1 : 50) 溶出部より標記化合物を白色固体 (62 mg) として得た。

融点：181.0–182.0℃.

IR (ATR) ν : 2942, 2863, 1590, 1467, 1415, 1311, 1272, 1241, 1201, 1147, 1085, 1002, 960, 908, 831, 755, 703, 632, 568, 530, 476,

453 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.30–1.53 (2H, m), 1.76–1.99 (2H, m), 2.10–2.25 (1H, m), 2.40–2.57 (1H, m), 2.88 (3H, s); 2.90–3.02 (2H, m), 4.00 (1H, dd, J=11.1, 4.0 Hz), 6.95–7.09 (2H, m), 7.32–7.55 (4H, m), 8.43–8.60 (2H, m).

MS (m/z): 402 (M⁺+H).

元素分析: C₁₇H₂₀NC₁₀S₂として

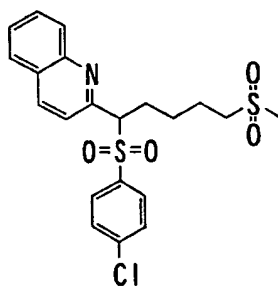
理論値: C 50.80%; H 5.02%; N 3.48%;

Cl 8.82%; S 15.96%.

実測値: C 50.70%; H 4.93%; N 3.55%;

Cl 8.10%; S 15.83%.

実施例75: 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]キノリン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (196 mg, 0.987 mmol)、2-クロロメチルキノリン塩酸塩 (211 mg, 0.987 mmol) および酢酸カリウム (194 mg, 1.97 mmol) をn-ブタノール (5 ml) に加え、70℃にて5時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=

1 : 1) 溶出部より白色固体 (97 mg) を得た。

次いで、得られた固体 (42 mg)、参考例 3 で得られた 4- (メチルスルホニル) -1-ブタノール (104 mg, 0.684 mmol) およびシアノメチレントリー n-ブチルホスホラン (160 mg, 0.666 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 2 日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン：酢酸エチル (= 1 : 3) 溶出部より標記化合物 (49 mg) を無色油状物として得た。

IR (ATR) ν : 2931, 2869, 1596, 1581, 1504, 1463, 1428, 1394, 1297, 1278, 1133, 1083, 1012, 960, 875, 829, 755, 705, 663, 624, 568, 516, 457 cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30–1.60 (2H, m), 1.79–1.95 (2H, m), 2.40–2.50 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.91 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.52 (1H, dd, $J=9.9, 5.3\text{ Hz}$), 7.28–7.32 (2H, m), 7.39–7.46 (2H, m), 7.55–7.61 (2H, m), 7.67–7.73 (1H, m), 7.77–7.87 (2H, m), 8.19 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

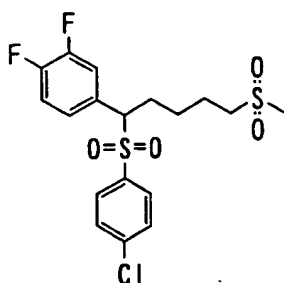
MS (m/z) : 452 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

HRMS (FAB) : $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{NClS}_2$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) として

理論値 : 452.0757

実測値 : 452.0744

実施例 76 : 4- [1- (4-クロロフェニルスルホニル) -5- (メチルスルホニル) ペンチル] -1, 2-ジフルオロベンゼン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (45 mg, 0.227 mmol) および 3,4-ジフルオロベンジルブロミド (29 μ l, 0.227 mmol) をジメトキシエタン (5 ml) に加え、70℃にて24時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテルの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (71 mg, 0.454 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (110 mg, 0.454 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、16時間加熱還流した。室温まで冷却後、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (71 mg, 0.454 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (110 mg, 0.454 mmol) を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=2:3) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (12 mg, 12%) を白色固体として得た。得られた固体をヘキサナーエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：122-124℃。

IR (ATR) ν : 2940, 2873, 1610, 1575, 1519, 1467, 1434, 1394, 1317, 1280, 1268, 1205, 1145, 1126, 1083, 1012, 962, 877, 819, 765,

754, 707, 632, 592, 549, 526, 514, 507, 484,
451, 404 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32–1.50 (2H, m), 1.79–1.97 (2H, m), 2.03–2.18 (1H, m), 2.40–2.50 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90–3.00 (2H, m), 3.98 (1H, dd, $J=11.0, 3.9\text{ Hz}$), 6.77–6.81 (1H, m), 6.99–7.10 (2H, m), 7.38–7.53 (4H, m).

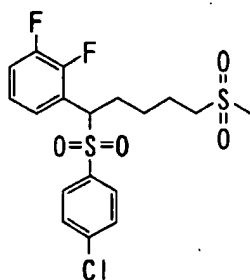
MS (m/z): 437 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

HRMS (FAB): $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{ClF}_2\text{S}_2$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) として

理論値: 437.0460

実測値: 437.0494

実施例 77: 1-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]-2,3-ジフルオロベンゼン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (45 mg, 0.227 mmol) および 2,3-ジフルオロベンジルブロミド (29 μl , 0.227 mmol) をジメトキシエタン (5 ml) に加え、70℃にて24時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテルの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣、参考例 3 で得られた 4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (71 mg,

0.454 mmol) およびシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (110 mg, 0.454 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、15時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、55%酢酸エチル/ヘキサン溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (37 mg, 37%) を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン-エーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物を白色粉末として得た。

融点: 141–143°C.

IR (ATR) ν : 2948, 2867, 1625, 1575, 1484, 1396, 1317, 1272, 1230, 1199, 1149, 1124, 1085, 1012, 966, 935, 894, 808, 761, 717, 659, 628, 584, 547, 518, 472, 443 cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.37–1.60 (2H, m), 1.81–1.96 (2H, m), 2.11–2.25 (1H, m), 2.45–2.57 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 4.53 (1H, dd, $J=11.1, 4.0\text{ Hz}$), 7.10–7.19 (2H, m), 7.22–7.33 (1H, m), 7.39–7.44 (2H, m), 7.49–7.54 (2H, m).

MS (m/z): 437 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}_2$ として

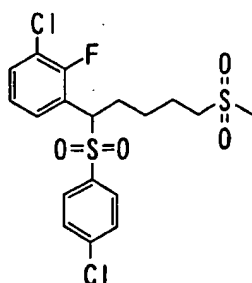
理論値: C 49.48%; H 4.38%; Cl 8.11%;

F 8.70%; S 14.68%.

実測値: C 49.38%; H 4.34%; Cl 8.13%;

F 8.60%; S 14.56%.

実施例78: 1-クロロ-3-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]-2-フルオロベンゼン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (45 mg, 0.227 mmol) および 3-クロロ-2-フルオロベンジルブロミド (51 mg, 0.227 mmol) をジメトキシエタン (5 ml) に加え、70℃にて24時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテルの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (71 mg, 0.454 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (110 mg, 0.454 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、5日間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (71 mg, 0.454 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (110 mg, 0.454 mmol) を加え、さらにアルゴン雰囲気下、12.5時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=1:1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (42 mg, 41%) を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン-エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：131-132℃.

IR (ATR) ν : 3038, 2938, 1579, 1459, 1392, 1313, 1286, 1234, 1151, 1120, 1085, 1010,

966, 914, 811, 750, 719, 671, 620, 584, 522,
458 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.33–1.60 (2H, m), 1.80–1.98 (2H, m), 2.11–2.25 (1H, m), 2.42–2.56 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=7.9 Hz), 4.53 (1H, dd, J=11.1, 4.3 Hz), 7.11–7.20 (1H, m), 7.33–7.46 (4H, m), 7.46–7.56 (2H, m).

MS (m/z): 453 (M⁺+H).

元素分析: C₁₈H₁₉Cl₂FO₄S₂として

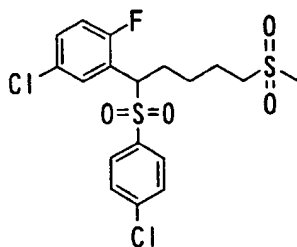
理論値: C 47.69%; H 4.22%; Cl 15.64%;

F 4.19%; S 14.15%.

実測値: C 47.40%; H 4.18%; Cl 15.42%;

F 4.16%; S 14.08%.

実施例 79: 4-クロロ-2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]-1-フルオロベンゼン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (45 mg, 0.227 mmol) および 2-ブロモメチル-4-クロロ-1-フルオロベンゼン (51 mg, 0.227 mmol) をジメトキシエタン (5 ml) に加え、70℃にて 24 時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーに付し、エーテルの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール(71mg, 0.454mmol)およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン(110mg, 0.454mmol)のトルエン(5ml)溶液をアルゴン雰囲気下、16時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール(71mg, 0.454mmol)およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン(110mg, 0.454mmol)を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(=1:1)溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(53mg, 51%)を白色固体として得た。得られた固体をヘキサナーエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：116-117℃.

IR (ATR) ν : 3097, 2946, 1577, 1490, 1407, 1317, 1278, 1240, 1174, 1147, 1083, 1047, 1012, 956, 916, 881, 823, 754, 711, 649, 626, 566, 538, 474, 433 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.52 (2H, m), 1.81-1.99 (2H, m), 2.09-2.21 (1H, m), 2.45-2.57 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.91-3.02 (2H, m), 4.48-4.53 (1H, m), 6.83 (1H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.23-7.30 (1H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 7.46-7.59 (3H, m).

MS (m/z): 453 (M^++H).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FO}_4\text{S}_2$ として

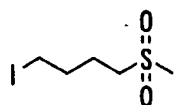
理論値: C 47.69%; H 4.22%; Cl 15.64%;

F 4.19%; S 14.15%.

実測値: C 47.52%; H 4.19%; Cl 15.47%;

F 4.24%; S 14.08%.

参考例 7: 1-ヨード-4-(メチルスルホニル)ブタン

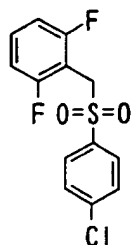


参考例 3 で得られた 4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (746 mg, 4.90 mmol)、イミダゾール (500 mg, 7.35 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.93 g, 7.35 mmol) の塩化メチレン (30 ml) 溶液にヨウ素 (1.87 g, 7.35 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:塩化メチレン (= 1:100) の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.18 g, 92%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.92–2.08 (4H, m), 2.93 (3H, s), 3.00–3.10 (2H, m), 3.18–3.28 (2H, m).

MS (m/z): 263 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 80: 2-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)-1,3-ジフルオロベンゼン



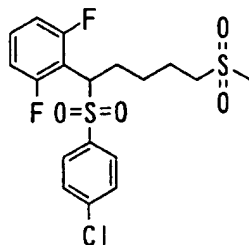
4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (205 mg, 1.03 mmol) および 2, 6-ジフルオロベンジルブロミド (214 mg, 1.03 mmol) をジメトキシエタン (10 ml) に加え、70℃にて18時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテルの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (= 10 : 1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (289 mg, 93%) を白色固体として得た。

IR (ATR) ν : 3097, 2989, 1625, 1575, 1509, 1473, 1407, 1392, 1319, 1272, 1245, 1197, 1182, 1132, 1083, 998, 889, 854, 831, 802, 777, 742, 719, 686, 626, 566, 512, 478, 449, 418 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.48 (2H, s), 6.88 (2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.29–7.39 (1H, m), 7.47 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

MS (m/z): 303 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 81: 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]-1, 3-ジフルオロベンゼン



−78℃にて、2-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)-1,3-ジフルオロベンゼン(218mg, 0.720mmol)のジメトキシエタン(10ml)溶液にブチルリチウム(1.57Mヘキサン溶液; 0.55ml, 0.864mmol)を滴下した。−78℃にて、30分間攪拌後、参考例7で得られた1-ヨード-4-(メチルスルホニル)ブタン(226mg, 0.864mmol)のジメトキシエタン(5ml)溶液を滴下した。反応液を徐々に室温まで昇温し、室温にて15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、55%酢酸エチル/ヘキサン溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(53mg, 17%)を白色固体として得た。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取り、標記化合物を白色粉末として得た。

融点: 118–119℃.

IR (ATR) ν : 2946, 1621, 1585, 1471, 1459, 1396, 1355, 1322, 1301, 1274, 1226, 1151, 1132, 1087, 1012, 989, 958, 925, 829, 773, 761, 752, 717, 624, 572, 522, 485, 458, 406 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.35–1.55 (2H, m), 1.81–1.95 (2H, m), 2.48–2.58 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.91–3.10 (2H, m), 2.97 (1H, dd, $J=15.8, 6.7\text{Hz}$), 6.75–7.00 (2H, m), 7.25–7.35 (1H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.30 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

MS (m/z): 437 (M^++H).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}_2$ として

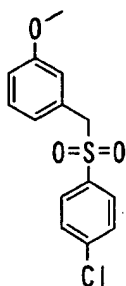
理論値：C 49.48%；H 4.38%；Cl 8.11%；

F 8.70%；S 14.68%.

実測値：C 49.25%；H 4.32%；Cl 8.02%；

F 8.50%；S 14.70%.

実施例 82：1-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)-3-メトキシベンゼン



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (210 mg, 1.06 mmol) および 3-メトキシベンジルクロリド (154 μ l, 1.06 mmol) のジメトキシエタン (10 ml) 懸濁液を 70℃ にて 16 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液にブタノール (2 ml) および臭化テトラブチルアンモニウム (45 mg) を加え、さらに 70℃ にて 16 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (= 5 : 1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (216 mg, 69%) を白色固体として得た。

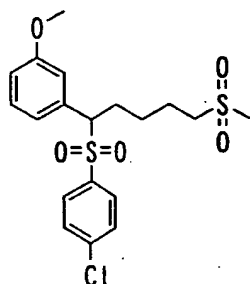
IR (ATR) ν : 3064, 2979, 2842, 1598, 1488, 1469, 1434, 1392, 1313, 1268, 1176, 1130, 1085, 1033, 1012, 941, 879, 823, 792, 765, 742, 692, 620, 574, 528, 455 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.74 (3H, s),

4. 27 (2H, s), 6. 59–6. 68 (2H, m), 6. 82–6. 90 (1H, m), 7. 17 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7. 42 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 56 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

MS (m/z): 297 (M^++H).

実施例 83: 1-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]-3-メトキシベンゼン



1-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)-3-メトキシベンゼン (80 mg, 0. 269 mmol)、参考例 3 で得られた 4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (62 mg, 0. 404 mmol) およびシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (98 mg, 0. 404 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、3 日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=1:1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (61 mg, 52%) を白色固体として得た。白色固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点: 91–93℃.

IR (ATR) ν : 2967, 2929, 1594, 1494, 1469, 1455, 1394, 1315, 1272, 1255, 1222, 1189, 1145, 1132, 1085, 1037, 1012, 970, 879, 850, 804, 759, 705, 688, 632, 603, 532, 493, 464 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.37–1.50 (2H, m), 1.79–1.93 (2H, m), 2.10–2.23 (1H, m), 2.40–2.52 (1H, m), 2.86 (3H, s), 2.89–2.98 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.97 (1H, dd, $J=11.1$, 3.8 Hz), 6.59–6.67 (2H, m), 6.80–6.89 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

MS (m/z): 431 ($M^+ + H$).

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClO}_5\text{S}_2$ として

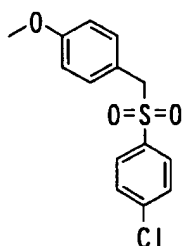
理論値: C 52.95%; H 5.38%; Cl 8.23%;

S 14.88%.

実測値: C 52.89%; H 5.25%; Cl 8.33%;

S 14.87%.

実施例 84: 1-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)-4-メトキシベンゼン



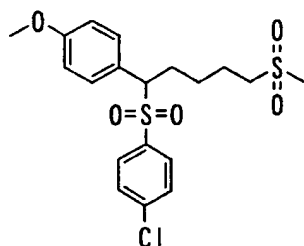
4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (264 mg, 1.33 mmol)、4-メトキシベンジルクロリド (181 μl , 1.33 mmol) および臭化テトラブチルアンモニウム (24 mg) のブタノール (5 ml) 懸濁液を 70℃ にて 3 日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラ

ツシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝5：1）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（90mg，23％）を白色固体として得た。

IR (ATR) ν : 3072, 2996, 2942, 2836, 1608, 1583, 1509, 1467, 1396, 1309, 1292, 1240, 1176, 1147, 1089, 1031, 1016, 977, 956, 887, 829, 767, 715, 630, 532, 474, 431 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.80 (3H, s), 4.25 (2H, s), 6.80 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.00 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

実施例85：1-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]-4-メトキシベンゼン



1-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)-4-メトキシベンゼン (72 mg, 0.243 mmol)、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (70 mg, 0.460 mmol) およびシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (111 mg, 0.460 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、15時間加熱還流した。室温まで冷却後、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (70 mg, 0.460 mmol) およびシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (111 mg, 0.460 mmol) を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22時

間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（３３ｍｇ，３２％）を白色固体として得た。白色固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取り、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：１３６－１３８℃。

IR (ATR) ν : 3012, 2937, 1608, 1583, 1511, 1471, 1392, 1319, 1292, 1268, 1253, 1178, 1145, 1130, 1085, 1029, 1012, 964, 833, 823, 771, 754, 723, 628, 574, 551, 530, 497, 472, 439 cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.37–1.50 (2H, m), 1.79–1.93 (2H, m), 2.10–2.23 (1H, m), 2.40–2.52 (1H, m), 2.86 (3H, s), 2.89–2.98 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.97 (1H, dd, $J=11.1$, 3.8 Hz), 6.59–6.67 (2H, m), 6.80–6.89 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

MS (m/z): 431 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClO}_5\text{S}_2$ として

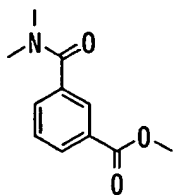
理論値: C 52.95%; H 5.38%; Cl 8.23%;

S 14.88%.

実測値: C 52.99%; H 5.29%; Cl 8.29%;

S 14.82%.

参考例8: 3-(N, N-ジメチルカルバモイル)安息香酸メチル



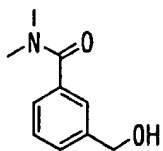
イソフタル酸モノメチル (317 mg, 1.76 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 溶液にジメチルアミン塩酸塩 (172 mg, 2.11 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (287 mg, 1.76 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (404 mg, 2.11 mmol) および N-メチルモルホリン (0.23 ml, 2.11 mmol) を加え、室温にて 21 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン (= 1 : 50) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (290 mg, 80%) を無色油状物質として得た。

IR (ATR) ν : 1720, 1633, 1583, 1500, 1436, 1392, 1286, 1255, 1205, 1112, 1076, 979, 933, 823, 773, 730, 696, 669, 638, 580, 489, 439 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.99 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.49 (1H, t, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.63 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 8.05–8.15 (2H, m).

MS (m/z): 208 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

参考例 9: 3-ヒドロキシメチル-N, N-ジメチルベンズアミド



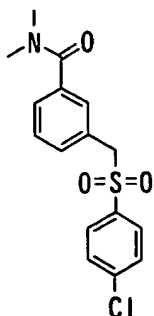
氷冷下にて、3-(N, N-ジメチルカルバモイル)安息香酸メチル(289 mg, 1.39 mmol)のエタノール(15 ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(264 mg, 6.97 mmol)を加え、室温に戻した後、50℃にて14時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム(264 mg, 6.97 mmol)を加え、さらに50℃にて6時間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加えた後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に水を加え、塩化メチレンにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン(=1：30)溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(196 mg, 79%)を無色油状物質として得た。

IR (ATR) ν : 3367, 2929, 2869, 1600, 1583, 1508, 1479, 1452, 1394, 1267, 1236, 1170, 1097, 1079, 1049, 898, 800, 746, 719, 694, 642, 431 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (1H, br s), 2.97 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.67 (2H, br d, $J=2.9\text{ Hz}$), 7.23–7.48 (4H, m).

MS (m/z): 180 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例86：3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)-N, N-ジメチルベンズアミド



3-ヒドロキシメチル-N, N-ジメチルベンズアミド (184 mg, 1.03 mmol) の塩化メチレン (15 ml) 溶液に四臭化炭素 (511 mg, 1.54 mmol) およびトリフェニルホスフィン (404 mg, 1.54 mmol) を加え、室温にて4.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=1:1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、無色油状物 (239 mg) を得た。

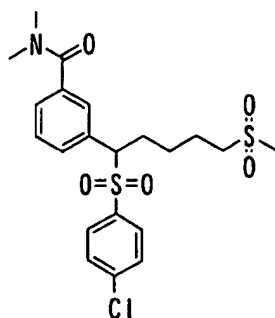
得られた無色油状物 (239 mg, 0.987 mmol) および4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (234 mg, 1.18 mmol) のジメトキシエタン (15 ml) 懸濁液を70℃にて3日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、70%酢酸エチル／ヘキサン溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (125 mg, 37%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.89 (3H, s), 3.09 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.10–7.50 (6H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

MS (m/z): 338 ($M^+ + H$).

実施例87: 3-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-5-(メチルスル

ホニル) ペンチル] -N, N-ジメチルベンズアミド



3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)-N, N-ジメチルベンズアミド (69 mg, 0.204 mmol)、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (62 mg, 0.409 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (99 mg, 0.409 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、15時間加熱還流した。室温まで冷却後、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (62 mg, 0.504 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (99 mg, 0.504 mmol) を加え、さらにアルゴン雰囲気下、23時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン (= 1 : 50) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (37 mg, 38%) をアモルファス状物質として得た。

IR (ATR) ν : 2927, 1625, 1581, 1504, 1475, 1394, 1276, 1172, 1141, 1083, 1012, 964, 908, 819, 754, 705, 626, 551, 516, 468 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32–1.49 (2H, m), 1.78–1.92 (2H, m), 2.12–2.28 (1H, m), 2.40–2.50 (1H, m), 2.83 (3H, br s), 2.87 (3H, s), 2.90–2.98 (2H, m), 3.08 (3H, br s),

4. 05 (1H, dd, $J=11.1, 3.8$ Hz), 7. 12 (1H, br s), 7. 19–7. 25 (1H, m), 7. 32–7. 40 (4H, m), 7. 48 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

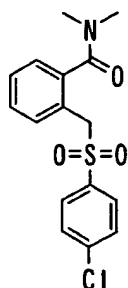
MS (m/z): 472 ($M^+ + H$).

HRMS (FAB): $C_{21}H_{27}O_5NClS_2$ ($M^+ + H$) として

理論値: 472. 1019

実測値: 472. 1010

実施例 88: 2-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)-N,N-ジメチルベンズアミド



フタリド (6.39 mg, 4.76 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液に 50%ジメチルアミン水溶液 (2 ml) を加え、70℃にて14時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に塩化メチレンを加え、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:塩化メチレン (=1:40) の溶出液より得た分画を減圧濃縮し無色油状物質 (248 mg, 29%) を得た。得られた無色油状物質 (238 mg, 1.33 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (522 mg, 1.99 mmol) および四臭化炭素 (660 mg, 1.99 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (=3:2) の溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をブタノール (10 ml) に溶

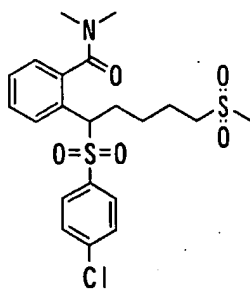
解し、4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (264 mg, 1.33 mmol) を加え、70℃にて2日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=3:2) の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (216 mg, 48%) をアモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.97 (3H, s), 3.13 (3H, s), 7.50 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

IR (ATR) ν : 2931, 1621, 1598, 1581, 1504, 1475, 1444, 1392, 1317, 1278, 1191, 1151, 1083, 1068, 1012, 879, 827, 777, 757, 740, 705, 636, 607, 566, 536, 466, 447 cm^{-1} .

MS (m/z): 338 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 89: 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]-N,N-ジメチルベンズアミド



2-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)-N,N-ジメチルベンズアミド (161 mg, 0.477 mmol)、参考例 3 で得られた 4-(メチルスルホニル)ブタノール (100 mg, 0.657 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (159 mg, 0.657 mmol) のトルエン

(5 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、17時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)ブタノール(100 mg, 0.657 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン(159 mg, 0.657 mmol)を加え、さらにアルゴン雰囲気下、24時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、80%酢酸エチル/ヘキサンの溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(79 mg, 35%)をアモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25–1.49 (2H, m), 1.63–1.80 (1H, m), 1.80–1.93 (1H, m), 2.00–2.20 (2H, m), 2.76–2.95 (2H, m), 2.82 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.70–4.82 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.32–7.46 (3H, m), 7.49 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

IR (ATR) ν : 2931, 2873, 1621, 1581, 1506, 1475, 1448, 1394, 1278, 1222, 1182, 1137, 1083, 1012, 962, 823, 755, 707, 630, 561, 518, 460 cm^{-1} .

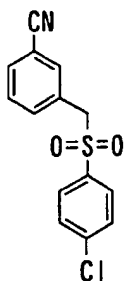
MS: 472 (M^++H).

HRMS (FAB): $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{NClS}_2$ (M^++H) として

理論値: 472.1019

実測値: 472.1023

実施例90: 3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ベンゾニトリル



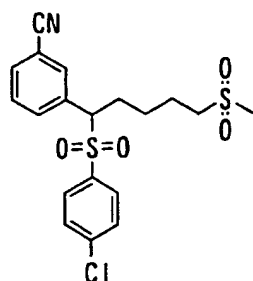
4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (270 mg, 1.36 mmol) および 3-ブロモメチルベンゾニトリル (222 mg, 1.13 mmol) のジメトキシエタン (15 ml) 懸濁液を 70℃ にて 3 日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (= 3 : 1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (318 mg, 96%) を白色固体として得た。

IR (ATR) ν : 3087, 2985, 2229, 1581, 1581, 1475, 1432, 1394, 1317, 1282, 1265, 1228, 1145, 1081, 1012, 929, 904, 885, 844, 811, 798, 763, 723, 686, 651, 626, 578, 545, 522, 484, 462 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.32 (2H, s), 7.38–7.52 (5H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$).

MS (m/z): 292 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 91: 3-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ベンゾニトリル



3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ベンゾニトリル (60 mg, 0.204 mmol)、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (62 mg, 0.409 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (99 mg, 0.409 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、15時間加熱還流した。室温まで冷却後、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (62 mg, 0.504 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (99 mg, 0.504 mmol) を加え、さらにアルゴン雰囲気下、23時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=1:2) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (69 mg, 79%) をアモルファス状物質として得た。

IR (ATR) ν : 2931, 2229, 1579, 1475, 1432, 1394, 1278, 1137, 1083, 1051, 1012, 964, 914, 813, 752, 688, 649, 613, 549, 516, 466 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30–1.50 (2H, m), 1.79–1.97 (2H, m), 2.10–2.22 (1H, m), 2.40–2.51 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.90–3.00 (2H, m), 4.06 (1H, dd, $J=11.1, 4.0\text{ Hz}$), 7.35–7.50 (7H, m), 7.64 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$).

MS (m/z) : 426 ($M^+ + H$).

元素分析: $C_{19}H_{20}ClNO_4S_2 \cdot 0.25H_2O$ として

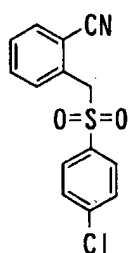
理論値: C 53.02%; H 4.80%; Cl 8.24%;

N 3.25%; S 14.90%.

実測値: C 52.94%; H 4.85%; Cl 8.54%;

N 3.25%; S 14.93%.

実施例 92: 2-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ベンゾニトリル

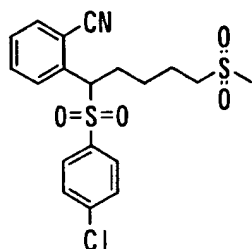


4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (218 mg, 1.10 mmol) および 2-ブロモメチルベンゾニトリル (215 mg, 1.10 mmol) のジメトキシエタン (5 ml) 懸濁液を 70℃ にて 17 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を短いシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテルの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (= 3 : 1) の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、白色固体を得た。得られた白色固体をエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (226 mg, 70%) を白色粉末として得た。

IR (ATR) ν : 3079, 2979, 2227, 1573, 1488, 1473, 1450, 1425, 1392, 1321, 1299, 1280, 1253, 1209, 1174, 1143, 1081, 1010, 946, 904, 879, 829, 781, 759, 711, 682, 632, 593, 532, 480, 451 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.58 (2H, s),
7.43–7.51 (3H, m), 7.56–7.68 (5H, m).

実施例 93: 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ベンゾニトリル



2-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ベンゾニトリル (96 mg, 0.329 mmol)、参考例 3 で得られた 4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (100 mg, 0.657 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (159 mg, 0.657 mol) のトルエン (5 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、22 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、60%酢酸エチル/ヘキサン溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (139 mg, 99%) をアモルファス状物質として得た。

IR (ATR) ν : 3089, 2931, 2225, 1575, 1475, 1448, 1394, 1315, 1295, 1278, 1214, 1176, 1139, 1124, 1083, 1012, 962, 908, 827, 794, 754, 711, 628, 553, 516, 470 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30–1.54 (2H, m), 1.81–1.98 (2H, m), 2.20–2.31 (1H, m), 2.47–2.59 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90–3.00 (2H, m), 4.63 (1H, dd, $J=11.0, 4.2 \text{ Hz}$), 7.38–7.60 (6H, m), 7.67–7.73 (1H, m), 7.79 (1H,

d, $J = 8.1 \text{ Hz}$).

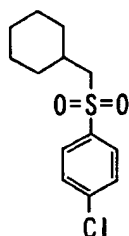
MS (m/z): 426 ($M^+ + H$).

HRMS (FAB): $C_{19}H_{21}O_4NClS_2$ ($M^+ + H$) として

理論値: 426.0601

実測値: 426.0636

実施例 94: 1-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルスルホニル)ベンゼン



4-クロロベンゼンチオール (230 mg, 1.59 mmol) およびシクロヘキシルメチルブロミド (222 μ l, 1.59 mmol) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に炭酸カリウム (329 mg, 2.38 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にヘキサンを加え、不溶物をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、3-クロロ過安息香酸 (576 mg, 3.34 mmol) を加え、室温にて17.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を塩化メチレンに溶解し、1N水酸化ナトリウム溶液を加え、有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (=15:1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (301 mg, 69%) を白色固体として得た。

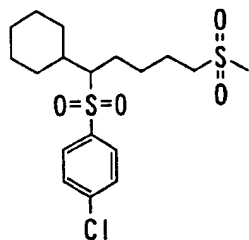
IR (ATR) ν : 2921, 2850, 1583, 1475, 1446,

1394, 1305, 1274, 1172, 1143, 1083, 1014,
964, 892, 846, 831, 782, 761, 744, 703, 669,
632, 559, 528, 478, 426 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.00–1.35 (5H, m), 1.60–1.76 (3H, m), 1.80–2.08 (3H, m), 2.97 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

MS (m/z): 273 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例95: 1-クロロ-4-[1-シクロヘキシル-5-(メチルスルホニル)ペンチルスルホニル]ベンゼン



−78℃にて、1-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルスルホニル)ベンゼン (213mg, 0.781mmol) のジメトキシエタン (3ml) 溶液にブチルリチウム (1.57Mヘキサン溶液; 0.60ml, 0.937mmol) を滴下した。−78℃にて40分間攪拌後、参考例7で得られた1-ヨード-4-(メチルスルホニル)ブタン (246mg, 0.937mmol) のジメトキシエタン (5ml) 溶液を滴下した。反応液を徐々に室温まで昇温し、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (=1:1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を高速液体クロマトグラフィー (水/アセトニトリル/ギ酸の混合溶媒

系を使用)にて精製し、標記化合物(54mg, 17%)を白色固体として得た。
得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。
融点: 104-106℃.

IR (ATR) ν : 2925, 2854, 1583, 1475, 1444,
1423, 1392, 1309, 1288, 1268, 1209, 1176,
1145, 1133, 1128, 1083, 1012, 960, 892, 825,
763, 727, 636, 609, 561, 528, 495, 478, 453,
430 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.02-1.32 (5H, m), 1.44-2.00 (12H, m), 2.76-2.83 (1H, m),
2.89 (3H, s), 2.97 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.56
(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

MS (m/z): 407 (M^++H).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClO}_4\text{S}_2$ として

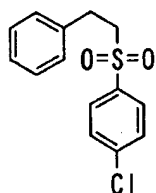
理論値: C 53.12%; H 6.69%; Cl 8.71%;

S 15.76%.

実測値: C 53.11%; H 6.49%; Cl 8.83%;

S 15.73%.

実施例96: 1-クロロ-4-(2-フェニルエチルスルホニル)ベンゼン



4-クロロベンゼンチオール(347mg, 2.40mmol)および(2-
ブロモエチル)ベンゼン(329 μ l, 2.40mmol)のアセトニトリル
(10ml)溶液に炭酸カリウム(498mg, 3.60mmol)を加え、室

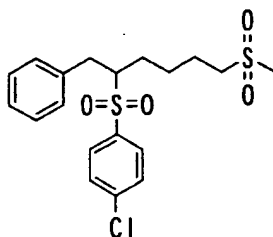
温にて1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にヘキサンを加え、不溶物をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を塩化メチレン(20ml)に溶解し、3-クロロ過安息香酸(870mg, 5.04mmol)を加え、室温にて19時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を塩化メチレンに溶解し、1N水酸化ナトリウム溶液を加え、有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(=10:1)溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(599mg, 89%)を白色固体として得た。

IR(ATR) ν : 3023, 2923, 1600, 1581, 1496, 1473, 1454, 1394, 1299, 1276, 1240, 1145, 1083, 1012, 971, 908, 823, 777, 755, 732, 694, 636, 593, 570, 526, 455 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.98–3.10 (2H, m), 3.29–3.42 (2H, m), 7.02–7.32 (5H, m), 7.55 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.86 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

MS (m/z): 281 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例97: 4-[1-ベンジル-5-(メチルスルホニル)ペンチルスルホニル]-1-クロロベンゼン



−78℃にて、1-クロロ-4-(2-フェニルエチルスルホニル)ベンゼン(211mg, 0.752mmol)のジメトキシエタン(3ml)溶液にブチルリチウム(1.57Mヘキサン溶液; 0.57ml, 0.902mmol)を滴下した。−78℃にて1時間攪拌後、参考例7で得られた1-ヨード-4-(メチルスルホニル)ブタン(236mg, 0.902mmol)のジメトキシエタン(6ml)溶液を滴下した。反応液を徐々に室温まで昇温し、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=1:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を高速液体クロマトグラフィー(水/アセトニトリル/ギ酸の混合溶媒系を使用)にて精製し、標記化合物(72mg, 23%)を白色固体として得た。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点: 68–70℃.

IR (ATR) ν : 3029, 2937, 2867, 1581, 1496, 1421, 1394, 1303, 1280, 1253, 1187, 1133, 1083, 1041, 1012, 964, 848, 825, 759, 690, 649, 588, 553, 522, 493, 455 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40–1.77 (5H, m), 1.82–1.96 (1H, m), 2.60–2.70 (1H, m), 2.75–2.91 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.18–3.29 (2H, m), 7.04 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.19–7.31 (3H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

MS (m/z): 415 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析： $C_{19}H_{23}ClO_4S_2$ として

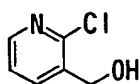
理論値：C 54.99%；H 5.59%；Cl 8.54%；

S 15.45%.

実測値：C 55.10%；H 5.62%；Cl 8.50%；

S 15.56%.

参考例10：(2-クロロピリジン-3-イル) メタノール



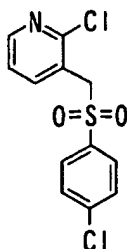
−78℃にて、2-クロロニコチン酸エチル（347mg, 1.87 mmol）の塩化メチレン（10ml）溶液に水素化ジイソブチルアルミニウム（1.0Mトルエン溶液；4.68ml）を滴下した。30分後、反応液を氷冷し、15分間攪拌した。反応終了を確認後、反応液に飽和食塩水を加え、徐々に室温に戻した。反応液をセライトろ過に付した。ろ液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（=1：1）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（211mg, 79%）を白色固体として得た。

IR (ATR) ν : 3245, 2827, 1587, 1571, 1452, 1407, 1324, 1251, 1193, 1118, 1087, 1041, 796, 732, 713, 655, 593, 511, 466, 414 cm^{-1} .

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 2.21 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 4.80 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 7.25–7.36 (1H, m), 7.85–7.98 (1H, m), 8.32 (1H, dd, $J=4.6, 1.5$ Hz).

MS (m/z): 144 ($M^+ + H$).

実施例98：2-クロロ-3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン



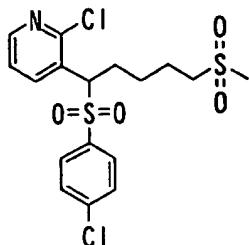
(2-クロロピリジン-3-イル) メタノール (204 mg, 1.42 mmol) および塩化チオニル (0.31 ml, 4.26 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を 50℃ にて 8.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をブタノール (15 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (423 mg, 2.13 mmol) および酢酸カリウム (418 mg, 4.26 mmol) を加えた後、70~80℃ にて 15 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (= 2 : 1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (252 mg, 59%) を白色固体として得た。

IR (ATR) ν : 3093, 2992, 2931, 1579, 1562, 1473, 1450, 1407, 1321, 1278, 1249, 1195, 1153, 1133, 1116, 1083, 1060, 1010, 962, 887, 840, 813, 759, 719, 686, 636, 566, 541, 501, 466, 441 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.54 (2H, s), 7.33 (1H, dd, $J=8.8, 4.8 \text{ Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.6 \text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.3 \text{ Hz}$), 7.92 (1H, dd, $J=7.7, 1.8 \text{ Hz}$), 8.39 (1H, dd, $J=4.8, 1.8 \text{ Hz}$).

MS (m/z) : 302 ($M^+ + H$).

実施例 99 : 2-クロロ-3-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ピリジン



2-クロロ-3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン (56 mg, 0.184 mmol)、参考例 3 で得られた 4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (56 mg, 0.368 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (89 mg, 0.368 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、19 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に 4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (56 mg, 0.368 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (89 mg, 0.368 mmol) を加え、さらにアルゴン雰囲気下、5 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=1:2) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (76 mg, 95%) をアモルファス状物質として得た。

IR (ATR) ν : 3085, 2931, 1579, 1562, 1475, 1407, 1278, 1184, 1139, 1083, 1012, 962, 908, 821, 752, 732, 690, 626, 574, 520, 466 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32–1.55 (2H, m), 1.80–1.99 (2H, m), 2.10–2.25 (1H, m),

2.40–2.63 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 4.79 (1H, dd, $J=11.0, 4.2$ Hz), 7.32–7.42 (3H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J=7.8, 1.7$ Hz), 8.36 (1H, dd, $J=4.8, 1.8$ Hz).

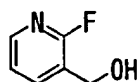
MS (m/z): 436 ($M^+ + H$).

HRMS (FAB): $C_{17}H_{20}O_4NCl_2S_2$ ($M^+ + H$) として

理論値: 436.0211

実測値: 436.0195

参考例 11: (2-フルオロピリジン-3-イル) メタノール



氷冷下にて、2-フルオロニコチン酸 (210 mg, 1.49 mmol) のテトラヒドロフラン (15 ml) およびメタノール (1 ml) 溶液にトリメチルシリルジアゾメタン (0.72 ml) を加え、30分間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (=4:1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮した。

−78℃にて、得られた濃縮残渣 (95 mg, 0.612 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M トルエン溶液; 1.60 ml) を滴下した。15分後、反応液を氷冷し、15分間攪拌した。反応終了を確認後、反応液に飽和食塩水を加え、徐々に室温に戻した。反応液をセライトろ過に付した。ろ液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (=2:1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (55 mg, 71%) を白色固体として得た。

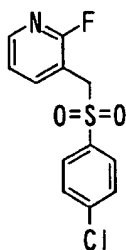
IR (ATR) ν : 3338, 2873, 1650, 1608, 1430,

1365, 1241, 1176, 1108, 1045, 1020, 858,
800, 775, 744, 619, 572, 539, 520 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.78 (2H, s),
7.18–7.25 (1H, m), 7.85–7.97 (1H, m), 8.14
(1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$).

MS (m/z): 128 ($M^+ + H$).

実施例100: 3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)-2-フルオロピリジン



(2-フルオロピリジン-3-イル)メタノール (49 mg, 0.385 mmol) および塩化チオニル (0.14 ml, 1.93 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を 50℃ にて 3.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をブタノール (5 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (92 mg, 0.462 mmol) および酢酸カリウム (76 mg, 0.770 mmol) を加えた後、70～80℃ にて 12 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=2:1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (59 mg, 54%) を白色固体として得た。

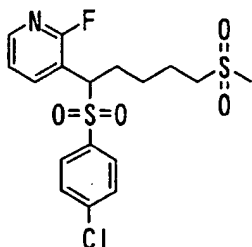
IR (ATR) ν : 3097, 2989, 2933, 1643, 1606,

1573, 1469, 1434, 1409, 1392, 1321, 1276,
1240, 1184, 1170, 1149, 1083, 1010, 956,
902, 842, 813, 779, 763, 725, 696, 640, 582,
541, 522, 480, 445 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.38 (2H, s),
7.21–7.30 (1H, m), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.87–7.94 (1H, m),
8.19–8.25 (1H, m).

MS (m/z): 286 (M⁺+H).

実施例101: 3-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]-2-フルオロピリジン



3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)-2-フルオロピリジン (53 mg, 0.185 mmol)、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (56 mg, 0.370 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (89 mg, 0.370 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=1:2) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (42 mg, 54%) をアモルファス状物質として得た。

IR (ATR) ν: 3089, 2950, 2865, 1604, 1573,
1467, 1434, 1394, 1313, 1290, 1270, 1249,

1199, 1147, 1126, 1083, 1012, 960, 906, 854,
815, 757, 738, 703, 628, 576, 536, 464, 437
 cm^{-1} .

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38–1.55 (2H, m), 1.85–1.99 (2H, m), 2.14–2.28 (1H, m), 2.45–2.60 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.46 (1H, dd, $J=11.2, 4.2\text{Hz}$), 7.25–7.32 (1H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.98–8.04 (1H, m), 8.20 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$).

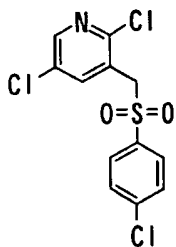
MS (m/z): 420 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

HRMS (FAB): $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{NClFS}_2$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) として

理論値: 420.0506

実測値: 420.0509

実施例102: 2, 5-ジクロロ-3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン



−78℃にて、2, 5-ジクロロニコチン酸メチル (188mg, 0.912 mmol) の塩化メチレン (10ml) 溶液に水素化ジイソブチルアルミニウム (1Mヘキサン溶液; 1.92ml) を滴下し、0℃にて30分間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、セライトを用いたろ過に付した。ろ液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲ

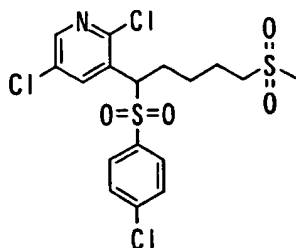
ルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝３：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣（１２８ｍｇ）のクロロホルム（１０ｍｌ）溶液に塩化チオニル（０．２６ｍｌ，３．６０ｍｍｏｌ）を加え、５０℃にて６．５時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をブタノール（１０ｍｌ）に溶解し、４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（１７１ｍｇ，０．８６３ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（２１２ｍｇ，２．１６ｍｍｏｌ）を加え、７０℃にて１９時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサノン・ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物（１０８ｍｇ，３５％）を白色粉末として得た。

IR (ATR) ν : 3091, 3064, 2998, 2933, 1581, 1550, 1473, 1419, 1392, 1317, 1280, 1255, 1234, 1170, 1135, 1085, 1068, 1010, 910, 833, 821, 767, 727, 709, 646, 582, 539, 507, 464, 430 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.49 (2H, s), 7.49 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$).

MS (m/z): 336 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 103: 2, 5-ジクロロ-3-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ピリジン



2, 5-ジクロロ-3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン (70 mg, 0.208 mmol)、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (95 mg, 0.624 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (151 mg, 0.624 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、3時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=1:1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (74 mg, 76%) をアモルファス状物質として得た。

IR (ATR) ν : 3091, 3060, 2931, 1581, 1546, 1475, 1413, 1313, 1278, 1209, 1124, 1083, 1049, 1012, 964, 906, 871, 831, 754, 705, 628, 588, 532, 468 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38–1.52 (2H, m), 1.83–1.98 (2H, m), 2.08–2.20 (1H, m), 2.49–2.60 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.97 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 4.72 (1H, dd, $J=10.9, 4.0\text{ Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$).

MS (m/z): 470 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_4\text{S}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

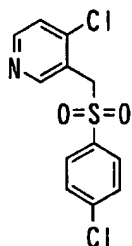
理論値：C 42.96%；H 3.92%；Cl 22.38%；

N 2.95%；S 13.49%.

実測値：C 43.02%；H 3.81%；Cl 22.54%；

N 3.01%；S 13.50%.

実施例104：4-クロロ-3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン



4-クロロ-3-メチルピリジン塩酸塩 (402mg, 2.45mmol)、N-クロロコハク酸イミド (327mg, 2.45mmol) および2, 2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル) (30mg, 0.183mmol) の四塩化炭素 (15ml) 懸濁液を窒素雰囲気下、13時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をブタノール (10ml) に溶解し、4-クロロフェニルスルフィン酸ナトリウム (487mg, 2.45mmol) および酢酸カリウム (481mg, 4.90mmol) を加え、70℃にて24時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサシ：酢酸エチル (=2:1) 溶出部液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (130mg, 18%) を白色固体として得た。

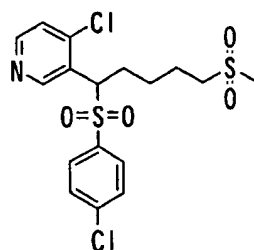
IR (ATR) ν : 3060, 2917, 1708, 1573, 1556, 1475, 1413, 1403, 1311, 1280, 1232, 1189,

1155, 1120, 1079, 1012, 933, 890, 854, 833,
817, 777, 744, 721, 694, 632, 574, 557, 514,
460 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.56 (2H, s),
7.28 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.3
Hz), 7.63 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.49 (1H, d, J=
5.4 Hz), 8.54 (1H, s).

MS (m/z): 302 (M⁺+H).

実施例105: 4-クロロ-3-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-
-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ピリジン



4-クロロ-3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン (80
mg, 0.265 mmol)、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-
1-ブタノール (81 mg, 0.529 mmol) およびシアノメチレントリ-
n-ブチルホスホラン (128 mg, 0.529 mmol) のトルエン (10
ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、3日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液
を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラ
フィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=1:5) 溶出液より得た分画を減圧濃
縮し、標記化合物 (74 mg, 64%) を白色固体として得た。得られた固体を
エーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

融点: 156-157℃.

IR (ATR) ν: 3087, 3064, 3018, 2933, 1571,

1473, 1409, 1311, 1270, 1207, 1149, 1076,
1014, 968, 906, 831, 794, 752, 700, 617, 576,
536, 497, 466 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.35–1.60 (2H, m), 1.80–1.99 (2H, m), 2.20–2.33 (1H, m), 2.51–2.65 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90–3.00 (2H, m), 4.80 (1H, dd, $J=10.9, 3.8\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.46 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 8.80 (1H, s).

MS (m/z): 436 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}_2$ として

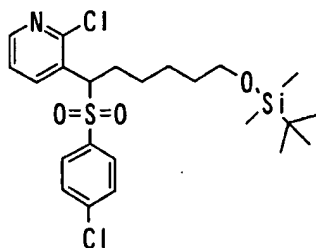
理論値: C 46.79%; H 4.39%; Cl 16.25%;

N 3.21%; S 14.70%.

実測値: C 46.88%; H 4.40%; Cl 16.14%;

N 3.30%; S 14.52%.

実施例106: 3-[6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル) スルホニル] ヘキシル]-2-クロロピリジン



実施例98で得られた2-クロロ-3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン(200mg, 0.662mmol)、5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ペンタノール(288mg, 1.32mmol)およびシ

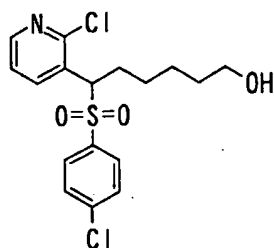
アノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (318mg, 1.32mmol) のトルエン (5ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、15%酢酸エチル/ヘキサン溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (307mg, 92%) を無色油状物質として得た。

IR (ATR) ν : 2929, 2856, 1581, 1562, 1473, 1409, 1394, 1359, 1321, 1278, 1253, 1184, 1149, 1083, 1058, 1012, 985, 921, 833, 775, 752, 734, 690, 626, 570, 534, 466 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.01 (6H, s), 0.86 (9H, s), 1.12–1.50 (6H, m), 2.07–2.20 (1H, m), 2.45–2.57 (1H, m), 3.53 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.78 (1H, dd, $J=11.4, 3.8\text{Hz}$), 7.31–7.40 (3H, m), 8.79 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.03 (1H, dd, $J=7.8, 2.0\text{Hz}$), 8.34 (1H, dd, $J=4.6, 2.0\text{Hz}$).

MS (m/z): 502 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例107: 6-(4-クロロフェニルスルホニル)-6-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-ヘキサノール



氷冷下にて、3-[6-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル) スルホニル] ヘキシル]-2-クロロピリジン (294mg, 0.585mmol) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に

フッ化テトラブチルアンモニウム (1 mol / 1 テトラヒドロフラン溶液 ; 0.70 ml) を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (= 1 : 1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (212 mg, 93%) を無色油状物質として得た。

IR (ATR) ν : 3400, 2933, 2859, 1579, 1562, 1475, 1407, 1394, 1315, 1278, 1184, 1145, 1083, 1058, 1012, 821, 752, 734, 690, 626, 605, 570, 534, 466, 412 cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15–1.65 (8H, m), 2.07–2.20 (1H, m), 2.47–2.58 (1H, m), 3.59 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.79 (1H, dd, $J=11.4, 3.8\text{ Hz}$), 7.30–7.42 (3H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.03 (1H, dd, $J=7.8, 2.0\text{ Hz}$), 8.34 (1H, dd, $J=4.1, 1.7\text{ Hz}$).

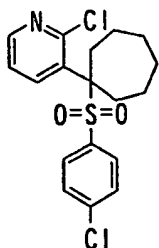
MS (m/z) : 388 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

HRMS (FAB) : $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NCl}_2\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) として

理論値 : 388.0541

実測値 : 388.0561

実施例 108 : 2-クロロ-3-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)シクロヘプチル]ピリジン



−78℃にて、実施例98で得られた2-クロロ-3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン(146mg, 0.483mmol)のジメトキシエタン(5ml)溶液にブチルリチウム(1.57Mヘキサン溶液; 0.62ml, 0.966mmol)を滴下した。−78℃にて、20分間攪拌後、1,6-ジオードヘキサン(0.095ml, 0.580mmol)を加えた。反応液を徐々に室温まで昇温し、室温にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、15%酢酸エチル/ヘキサン溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を高速液体クロマトグラフィー(水/アセトニトリル/ギ酸の混合溶媒系を使用)にて精製し、標記化合物(60mg, 32%)を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン-エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点: 168–169℃.

IR (ATR) ν : 2929, 2861, 1573, 1558, 1473, 1454, 1394, 1303, 1276, 1139, 1083, 1066, 1008, 840, 800, 748, 711, 646, 613, 574, 522, 470, 412 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.30–1.50 (4H, m), 1.50–1.66 (2H, m), 1.85–1.98 (2H, m), 2.33–2.48 (2H, m), 2.94–3.10 (2H, m), 7.28

−7.37 (3H, m), 7.40 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J=8.1, 1.7$ Hz), 8.38 (1H, dd, $J=4.5, 1.8$ Hz).

MS (m/z): 384 ($M^+ + H$).

元素分析: $C_{18}H_{19}Cl_2NO_2S$ として

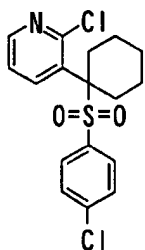
理論値: C 56.25%; H 4.98%; Cl 18.45%;

N 3.64%; S 8.34%.

実測値: C 56.20%; H 4.85%; Cl 18.50%;

N 3.73%; S 8.46%.

実施例109: 2-クロロ-3-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)シクロヘキシル]ピリジン



−78℃にて、実施例98で得られた2-クロロ-3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン(156mg, 0.516mmol)のジメトキシエタン(5ml)溶液にブチルリチウム(1.57Mヘキサン溶液; 0.66ml, 1.03mmol)を滴下した。−78℃にて、20分間攪拌後、1,5-ジヨードペンタン(0.092ml, 0.619mmol)を加えた。反応液を徐々に室温まで昇温し、室温にて15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、15%酢酸エチル/ヘキサン溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を高速液体クロマトグラフィー(水/

アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒系を使用)にて精製し、標記化合物(72mg, 38%)を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン－エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点: 129–131℃.

IR (ATR) ν : 2929, 2861, 1575, 1558, 1475, 1446, 1392, 1303, 1278, 1143, 1130, 1083, 1054, 1010, 910, 875, 833, 809, 754, 742, 742, 732, 703, 646, 617, 580, 495, 458 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.05–1.30 (2H, m), 1.33–1.50 (1H, m), 1.52–1.70 (1H, m), 1.75–1.90 (2H, m), 2.02–2.30 (2H, m), 2.65–3.60 (2H, m), 7.29–7.39 (3H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J=8.1, 1.7\text{Hz}$), 8.39 (1H, dd, $J=4.5, 1.8\text{Hz}$).

MS (m/z): 370 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{S}$ として

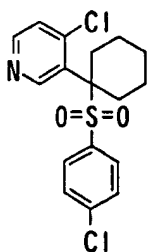
理論値: C 55.14%; H 4.63%; Cl 19.15%;

N 3.78%; S 8.66%.

実測値: C 55.06%; H 4.55%; Cl 19.15%;

N 3.87%; S 8.76%.

実施例110: 4-クロロ-3-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)シクロヘキシル]ピリジン



−78℃にて、実施例104で得られた4-クロロ-3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン(138mg, 0.457mmol)のジメトキシエタン(5ml)溶液にブチルリチウム(1.57Mヘキサン溶液; 0.58ml, 0.913mmol)を滴下した。−78℃にて、20分間攪拌後、1,5-ジヨードペンタン(0.068ml, 0.457mmol)を加えた。反応液を徐々に室温まで昇温し、室温にて17時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(=2:1)溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を高速液体クロマトグラフィー(水／アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒系を使用)にて精製し、標記化合物(30mg, 18%)を白色固体として得た。得られた固体をエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：145–147℃.

IR (ATR) ν : 2929, 2863, 1579, 1469, 1452, 1392, 1346, 1305, 1280, 1270, 1211, 1143, 1081, 1012, 975, 937, 910, 871, 823, 794, 754, 725, 680, 617, 582, 563, 547, 507, 468 cm^{-1} .

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.10–1.30 (2H, m), 1.32–1.50 (1H, m), 1.60–1.69 (1H, m), 1.78–

1. 89 (2H, m), 2. 01–2. 22 (2H, m), 2. 70–3. 00 (1H, m), 3. 30–3. 70 (1H, m), 7. 23 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 7. 35 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7. 40 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8. 41 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 8. 57 (1H, s).

MS (m/z): 370 ($M^+ + H$).

元素分析: $C_{17}H_{17}Cl_2NO_2S$ として

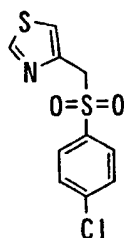
理論値: C 55.14%; H 4.63%; Cl 19.15%;

N 3.78%; S 8.66%.

実測値: C 54.99%; H 4.61%; Cl 19.06%;

N 3.89%; S 8.72%.

実施例 111: 4-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)チアゾール



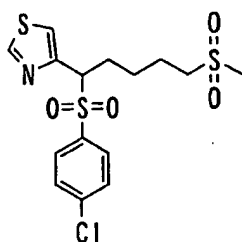
4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (359 mg, 1.81 mmol)、4-(クロロメチル)チアゾール塩酸塩 (307 mg, 1.81 mmol) および酢酸カリウム (354 mg, 3.61 mmol) を1-プロパノール (10 ml) に加え、70℃にて21時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて洗浄し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (= 3 : 2) 溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサン-エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (154 mg, 31%) を白色粉末として得た。

IR (ATR) ν : 3102, 2969, 2917, 1575, 1504, 1473, 1413, 1396, 1334, 1309, 1257, 1220, 1159, 1122, 1081, 1012, 948, 898, 875, 831, 821, 784, 723, 657, 593, 561, 541, 478, 451, 418 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.64 (2H, s), 7.40–7.50 (3H, m), 7.62 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.66 (1H, s).

MS (m/z): 274 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 112: 4-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]チアゾール



4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (113 mg, 0.569 mmol)、4-(クロロメチル)チアゾール塩酸塩 (97 mg, 0.569 mmol) および酢酸カリウム (112 mg, 1.14 mmol) をブタノール (5 ml) に加え、70℃にて11時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウムにて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (130 mg, 0.853 mmol) およびシアノメチレントリーn-ブチルホスホラン (206 mg, 0.853 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、15時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:

酢酸エチル (= 1 : 3) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (111 mg, 48%) を白色固体として得た。白色固体をヘキサン-エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点: 123-125°C.

IR (ATR) ν : 3102, 2937, 1581, 1508, 1475, 1421, 1392, 1311, 1295, 1274, 1234, 1197, 1145, 1130, 1085, 1014, 964, 931, 877, 850, 821, 767, 750, 709, 665, 557, 530, 487, 455, 420 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35-1.55 (2H, m), 1.80-1.98 (2H, m), 2.24-2.39 (1H, m), 2.39-2.50 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.91-3.01 (2H, m), 4.48 (1H, dd, $J=11.2, 3.9\text{ Hz}$), 7.38-7.45 (3H, m), 7.47 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.65 (1H, s).

MS (m/z): 408 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{S}_3$ として

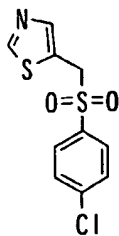
理論値: C 44.16%; H 4.45%; Cl 8.69%;

N 3.43%; S 23.58%.

実測値: C 44.25%; H 4.34%; Cl 8.58%;

N 3.54%; S 23.82%.

実施例 113: 5-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)チアゾール



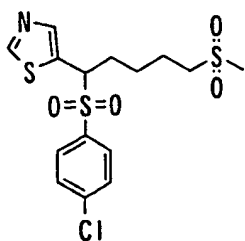
5-メチルチアゾール (380 mg, 3.83 mmol)、N-クロロコハク酸イミド (511 mg, 3.83 mmol)、2, 2'-アゾビス (2-メチルプロピオニトリル) (62 mg, 0.380 mmol) および酢酸 (0.22 ml, 3.83 mmol) の四塩化炭素 (15 ml) 懸濁液を窒素雰囲気下、18時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をブタノール (10 ml) に溶解し、4-クロロフェニルスルフィン酸ナトリウム (761 mg, 3.83 mmol) および酢酸カリウム (376 mg, 3.83 mmol) を加え、70℃にて23時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=1:1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (76 mg, 7.2%) を淡黄色固体として得た。

IR (ATR) ν : 3085, 2975, 2915, 1671, 1577, 1521, 1473, 1392, 1313, 1253, 1193, 1143, 1081, 1012, 968, 894, 873, 836, 773, 728, 705, 651, 620, 605, 565, 543, 476, 443 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.57 (2H, s), 7.49 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.57 (1H, s), 7.65 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.81 (1H, s).

MS (m/z): 274 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例114: 5-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]チアゾール



5-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)チアゾール (51 mg, 0.186 mmol)、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (57 mg, 0.372 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (90 mg, 0.372 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、21時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン：酢酸エチル (=1:2) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (53 mg, 70%) を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン-エーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：95-96℃。

IR (ATR) ν : 3099, 3021, 2942, 1575, 1513, 1473, 1392, 1351, 1299, 1272, 1240, 1201, 1174, 1137, 1085, 1012, 966, 914, 873, 827, 777, 746, 703, 634, 613, 566, 528, 470 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.445-1.60 (2H, m), 1.81-1.99 (2H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.92-3.01 (2H, m), 4.41 (1H, dd, $J=11.1, 3.5$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.52 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.82 (1H, s).

MS (m/z): 408 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClINO}_4\text{S}_3$ として

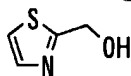
理論値：C 44.16%；H 4.45%；Cl 8.69%；

N 3.43%；S 23.58%.

実測値：C 44.44%；H 4.38%；Cl 8.75%；

N 3.53%；S 23.41%.

参考例12：チアゾール-2-メタノール

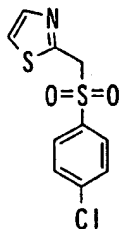


氷冷攪拌下、2-ホルミルチアゾール（483mg，4.27mmol）のメタノール（10ml）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（242mg，6.40mmol）を加えた。反応終了を確認後、反応液に水を加え、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に水、酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（=1：1）の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（324mg，66%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， CDCl_3 ） δ ：3.30-3.70（1H，m），5.14（2H，s），7.32（1H，d， $J=3.4\text{Hz}$ ），7.74（1H，d， $J=3.2\text{Hz}$ ）。

MS（ m/z ）：116（ M^++H ）。

実施例115：2-（4-クロロフェニルスルホニルメチル）チアゾール



チアゾール-2-メタノール（171mg，1.49mmol）のクロロホルム（15ml）溶液に塩化チオニル（0.33ml，4.47mmol）を加え、

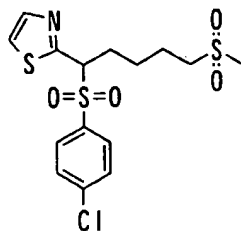
50℃にて11時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をブタノール(10ml)に溶解し、4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム(296mg, 1.49mmol)および酢酸カリウム(292mg, 2.98mmol)を加え、70℃にて24時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(=1:1)溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(169mg, 41%)を淡黄色固体として得た。

IR (ATR) ν : 2967, 2913, 1573, 1498, 1475, 1394, 1317, 1280, 1218, 1184, 1147, 1081, 1062, 1012, 966, 887, 825, 775, 763, 730, 700, 630, 599, 563, 549, 478, 447 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.79 (2H, s), 7.42 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$).

MS (m/z): 274 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例116: 2-[1-[(4-クロロフェニル) スルホニル] -5-(メチルスルホニル) ペンチル] チアゾール



2-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)チアゾール(75mg, 0.274mmol)、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブ

タノール (83 mg, 0.548 mmol) およびシアノメチレントリー n-ブチルホスホラン (132 mg, 0.548 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、20 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン：酢酸エチル (=1:2) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (87 mg, 78%) を白色固体として得た。得られた固体をエーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

融点: 118–119°C.

IR (ATR) ν : 3137, 3006, 2913, 1583, 1496, 1471, 1388, 1357, 1315, 1284, 1238, 1203, 1135, 1083, 1043, 1010, 975, 877, 842, 804, 765, 736, 705, 642, 601, 572, 526, 468, 439 cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40–1.62 (2H, m), 1.80–1.99 (2H, m), 2.22–2.35 (1H, m), 2.48–2.58 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.92–3.00 (2H, m), 4.61 (1H, dd, $J=11.2, 3.7\text{ Hz}$), 7.39–7.47 (3H, m), 7.51 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$).

MS (m/z): 408 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClINO}_4\text{S}_3$ として

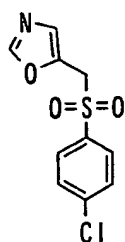
理論値: C 44.16%; H 4.45%; Cl 8.69%;

N 3.43%; S 23.58%.

実測値: C 44.32%; H 4.40%; Cl 8.74%;

N 3.54%; S 24.04%.

実施例 117: 5-(4-クロロフェニルスルホニルメチル) オキサゾール



オキサゾール-5-イルメタノール (85 mg, 0.858 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液に塩化チオニル (188 μ l, 2.57 mmol) を加え、50℃にて1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をブタノール (10 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (170 mg, 0.858 mmol)、酢酸カリウム (252 mg, 2.57 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (15 mg) を加え、70℃にて3日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=1:1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (81 mg, 37%) を白色固体として得た。

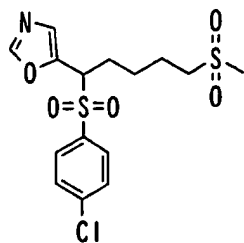
IR (ATR) ν : 3141, 3085, 2983, 2921, 1475, 1506, 1490, 1475, 1396, 1319, 1284, 1263, 1213, 1178, 1151, 1110, 968, 923, 869, 823, 769, 746, 700, 644, 559, 541, 482, 455, 422 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.47 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.52 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.82 (1H, s).

MS (m/z): 258 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 118: 5-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-5-(メチルス

ルホニル) ペンチル] オキサゾール



5-(4-クロロフェニルスルホニルメチル) オキサゾール (65 mg, 0.252 mmol)、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (77 mg, 0.504 mmol) およびシアノメチレントリーn-ブチルホスホラン (122 mg, 0.504 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、15時間加熱還流した。室温まで冷却後、参考例3で得られた4-(メチルスルホニル)-1-ブタノール (77 mg, 0.504 mmol) およびシアノメチレントリーn-ブチルホスホラン (122 mg, 0.504 mmol) を加え、さらにアルゴン雰囲気下、25時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=1:3) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (82 mg, 83%) を白色固体として得た。白色固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：164-166℃。

IR (ATR) ν : 3139, 2937, 1583, 1504, 1475, 1394, 1311, 1276, 1193, 1147, 1128, 1108, 1085, 1054, 1012, 968, 946, 919, 871, 854, 831, 771, 754, 707, 649, 622, 553, 532, 491, 462 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43-1.60 (2H, m), 1.80-1.99 (2H, m), 2.06-2.20 (1H, m),

2. 39–2. 49 (1H, m), 2. 89 (3H, s), 2. 94–3. 01 (2H, m), 4. 29 (1H, dd, $J=11.1, 4.0$ Hz), 6. 96 (1H, s), 7. 48 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7. 57 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7. 79 (1H, s).

MS (m/z): 392 ($M^+ + H$).

元素分析: $C_{15}H_{18}ClNO_5S_2$ として

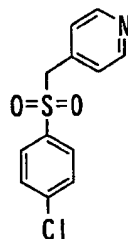
理論値: C 45. 97%; H 4. 63%; Cl 9. 05%;

N 3. 57%; S 16. 36%.

実測値: C 45. 98%; H 4. 79%; Cl 8. 96%;

N 3. 66%; S 16. 29%.

実施例 119: 4-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン



4-クロロメチルピリジン塩酸塩 (1. 26 g, 7. 65 mmol)、4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (1. 52 g, 7. 65 mmol) および酢酸カリウム (1. 50 g, 15. 3 mmol) の1-プロパノール (50 ml) 溶液を70℃加熱下8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をショートカラム (シリカゲル、酢酸エチル) に通し溶出液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン: 酢酸エチル (= 2 : 3) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1. 26 g, 62%) を白色固体として得た。

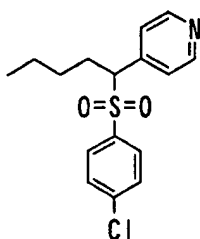
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 4. 29 (2H, s),

7. 06 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 7. 47 (2H, d, $J=8.8$

H z), 7.59 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.57 (2H, d, J=6.1 Hz).

MS (m/z): 268 (M⁺+H).

実施例 120: 4-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)ペンチル]ピリジン



-78℃にて、4-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン (100mg, 0.374mmol) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液にブチルリチウム (1.57Mヘキサン溶液; 0.29ml, 0.448mmol) を滴下した。-78℃にて、10分間攪拌後、ヨードブタン (51μl, 0.448mmol) を加えた。反応液を徐々に室温まで昇温し、室温にて16時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (=2:1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (76mg, 63%) を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン-エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点: 109-111℃.

IR (ATR) ν: 2933, 2859, 1596, 1575, 1558, 1473, 1415, 1392, 1322, 1280, 1238, 1209, 1172, 1145, 1083, 1010, 991, 970, 885, 844,

821, 767, 754, 730, 703, 667, 630, 599, 565,
520, 466, 410 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.84 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.09–1.40 (4H, m), 2.07–2.10 (1H, m), 2.37–2.49 (1H, m), 3.98 (1H, dd, $J=11.6, 3.5\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.53 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$).

MS (m/z): 324 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{S}$ として

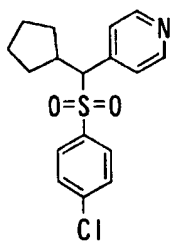
理論値: C 59.34%; H 5.60%; Cl 10.95%;

N 4.33%; S 9.90%.

実測値: C 59.41%; H 5.54%; Cl 11.18%;

N 4.47%; S 10.09%.

実施例121: 4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(シクロペンチル)メチル]ピリジン



実施例119で得られた4-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン (70 mg, 0.261 mmol)、シクロペンタノール (49 μl , 0.538 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (129 mg, 0.538 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、3日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液にシクロペンタノール (49

μ l, 0.538mmol) およびシアノメチレントリー n -ブチルホスホラン (129mg, 0.538mol) を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=2:1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (77mg, 88%) を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン-エーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：133-135℃.

IR (ATR) ν : 2960, 2867, 1594, 1577, 1558, 1473, 1415, 1392, 1342, 1319, 1278, 1224, 1143, 1083, 1010, 993, 954, 902, 840, 821, 767, 750, 705, 642, 592, 551, 507, 464 cm^{-1} .

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 0.92-1.08 (1H, m), 1.44-1.83 (6H, m), 2.33-2.45 (1H, m), 2.78-2.90 (1H, m), 3.88 (1H, d, $J=10.3\text{Hz}$), 7.03 (2H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.46 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

MS (m/z): 336 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{S}$ として

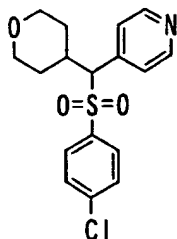
理論値: C 60.80%; H 5.40%; Cl 10.56%;

N 4.17%; S 9.55%.

実測値: C 60.76%; H 5.44%; Cl 10.68%;

N 4.20%; S 9.61%.

実施例122: 4-[(4-クロロフェニルスルホニル) (テトラヒドロピラン-4-イル) メチル] ピリジン



実施例 119 で得られた 4- (4-クロロフェニルスルホニルメチル) ピリジン (70 mg, 0.261 mmol)、テトラヒドロピラン-4-オール (51 μ l, 0.538 mmol) およびシアノメチレントリー n-ブチルホスホラン (129 mg, 0.538 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、3 日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液にテトラヒドロピラン-4-オール (51 μ l, 0.538 mmol) およびシアノメチレントリー n-ブチルホスホラン (129 mg, 0.538 mmol) を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (= 1 : 2) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (65 mg, 71%) を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン-エーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

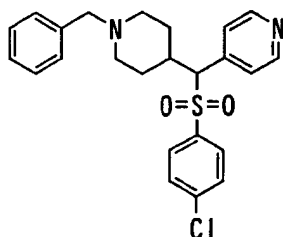
融点：208-209℃。

IR (ATR) ν : 2846, 1594, 1573, 1560, 1475, 1440, 1417, 1394, 1371, 1315, 1278, 1245, 1211, 1180, 1143, 1083, 989, 877, 835, 773, 752, 703, 630, 603, 565, 524, 478, 451 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22-1.42 (2H, m), 1.60-1.75 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.78-3.01 (1H, m), 3.41 (1H, td, $J=11.7$, 2.4 Hz), 3.51 (1H, td, $J=11.9$, 2.0 Hz), 3.80-

3.93 (1H, m), 3.87 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 3.98–4.06 (1H, m), 7.00–7.12 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.47 (2H, d, $J=5.4$ Hz).

MS (m/z): 352 ($M^+ + H$).

実施例 123: 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)(4-クロロフェニルスルホニル)メチル]ピリジン



実施例 119 で得られた 4-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン (70 mg, 0.261 mmol)、1-ベンジルピペリジン-4-オール (103 mg, 0.538 mmol) およびシアノメチレントリー n-ブチルホスホラン (129 mg, 0.538 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、3日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に 1-ベンジルピペリジン-4-オール (103 mg, 0.538 mmol) およびシアノメチレントリー n-ブチルホスホラン (129 mg, 0.538 mmol) を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン (=1:10) 溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を高速液体クロマトグラフィー (水/アセトニトリル/ギ酸の混合溶媒系を使用) にて精製し、標記化合物 (40 mg, 35%) をアモルファス状物質として得た。

IR (ATR) ν : 2938, 2803, 2763, 1594, 1560,

1475, 1452, 1415, 1367, 1317, 1280, 1218,
1176, 1143, 1085, 1012, 975, 825, 750, 742,
698, 617, 566, 536, 464 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21–1.37 (2H, m), 1.49–1.70 (1H, m), 1.92–2.01 (1H, m), 2.03–2.14 (1H, m), 2.25–2.35 (1H, m), 2.52–2.65 (1H, m), 2.79–2.85 (1H, m), 2.90–3.00 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.86 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.02–7.12 (2H, m), 7.20–7.38 (7H, m), 7.43 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.45 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$).

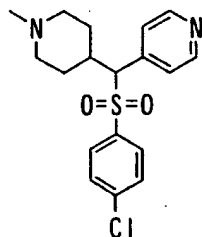
MS (m/z): 441 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

HRMS (FAB): $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2\text{ClS}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) として

理論値: 441.1404

実測値: 441.1387

実施例124: 4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ピリジン



実施例119で得られた4-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン (70 mg, 0.261 mmol)、1-メチルピペリジン-4-オール (62 μl , 0.538 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (62 μl , 0.538 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液をアルゴン雰

雰囲気下、3日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に1-メチルピペリジン-4-オール (62 μ l, 0.538 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (129 mg, 0.538 mol) を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン (=1:50) 溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を高速液体クロマトグラフィー (水/アセトニトリル/ギ酸の混合溶媒系を使用) にて精製し、標記化合物 (31 mg, 33%) を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン-エーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：176-177℃.

IR (ATR) ν : 3077, 2935, 2856, 2786, 2740, 1594, 1556, 1465, 1450, 1413, 1380, 1346, 1315, 1280, 1241, 1145, 1085, 1008, 973, 850, 835, 798, 750, 705, 617, 561, 528, 476, 464, 424 cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22-1.38 (2H, m), 1.50-1.68 (1H, m), 1.88-1.99 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.30-2.40 (1H, m), 2.50-2.63 (1H, m), 2.74-2.83 (1H, m), 2.89-2.95 (1H, m), 3.86 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.08 (2H, d, $J=4.6$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.46 (2H, d, $J=5.6$ Hz).

MS (m/z): 365 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ として

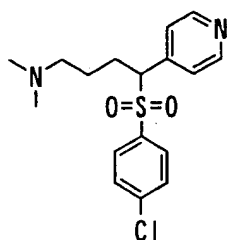
理論値：C 59.25%；H 5.80%；Cl 9.72%；

N 7.68%；S 8.79%.

実測値：C 59.00%；H 5.76%；Cl 9.75%；

N 7.61%；S 8.77%.

実施例125：4-(4-クロロフェニルスルホニル)-N,N-ジメチル-4-(ピリジン-4-イル)ブチルアミン



実施例119で得られた4-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン(70mg, 0.261mmol)、3-ジメチルアミノ-1-プロパノール(62 μ l, 0.538mmol)およびシアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(129mg, 0.538mol)のトルエン(5ml)溶液をアルゴン雰囲気下、3日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に3-ジメチルアミノ-1-プロパン-1-オール(62 μ l, 0.538mmol)およびシアノメチレントリーn-ブチルホスホラン(129mg, 0.538mol)を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン(=1:10)溶出より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を高速液体クロマトグラフィー(水/アセトニトリル/ギ酸の混合溶媒系を使用)にて精製し、標記化合物(44mg, 48%)を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン-エーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：78－80℃.

IR (ATR) ν : 3089, 2985, 2937, 2809, 2757,
2596, 1587, 1455, 1413, 1392, 1322, 1278,
1203, 1145, 1083, 1041, 1010, 991, 962, 846,
821, 767, 754, 703, 628, 578, 539, 514, 472
 cm^{-1} .

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38－1.43 (2H,
m), 2.05－2.29 (3H, m), 2.11 (6H, s), 2.39－
2.50 (1H, m), 4.05－4.13 (1H, m), 7.07 (2H, d,
 $J=6.1\text{Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.48 (2H,
d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.53 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$).

MS (m/z): 353 (M^++H).

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ として

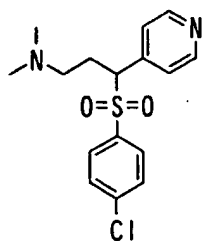
理論値: C 57.86%; H 6.00%; Cl 10.05%;

N 7.94%; S 9.09%.

実測値: C 57.62%; H 5.92%; Cl 9.89%;

N 7.91%; S 9.12%.

実施例126: 3-(4-クロロフェニルスルホニル)-N,N-ジメチル-3
-(ピリジン-4-イル)プロピルアミン



実施例119で得られた4-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジ
ン(70mg, 0.261mmol)、2-ジメチルアミノエタノール(54

μl , 0.538 mmol) およびシアノメチレントリー-n-ブチルホスホラン (129 mg, 0.538 mol) のトルエン (5 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、3日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に2-ジメチルアミノエタノール (54 μl , 0.538 mmol) およびシアノメチレントリー-n-ブチルホスホラン (129 mg, 0.538 mol) を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン (=1:10) 溶出より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を高速液体クロマトグラフィー (水／アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒系を使用) にて精製し、標記化合物 (49 mg, 55%) を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン-エーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：91-92℃.

IR (ATR) ν : 3031, 2975, 2940, 2857, 2821, 2790, 1587, 1575, 1554, 1459, 1413, 1384, 1313, 1280, 1249, 1143, 1083, 1045, 1008, 991, 842, 821, 759, 723, 703, 630, 570, 526, 468 cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.05-2.20 (2H, m), 2.11 (6H, s), 2.59-2.70 (1H, m), 4.35 (1H, dd, $J=10.5, 3.2$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 7.39 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.59 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.53 (2H, d, $J=6.1$ Hz).

MS (m/z): 339 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

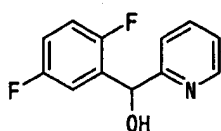
元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ として

理論値: C 56.71%; H 5.65%; Cl 10.46%;

N 8.27%; S 9.46%.

実測値：C 56.64%；H 5.61%；Cl 10.51%；
N 8.26%；S 9.57%.

参考例 13：2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン

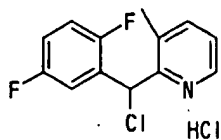


2-ブロモピリジン(572 μ l, 6 mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にアルゴン雰囲気下、-78 $^{\circ}$ Cで、n-ブチルリチウム(3.92 ml, 6 mmol)を滴下し、30分間攪拌した。この褐色溶液に、2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(655 μ l, 6 mmol)を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標記化合物(120 mg, 9%)を白色固体として得た。

1 H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.45 (1H, br), 6.08 (1H, s), 6.87-7.15 (3H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.65 (1H, m), 8.56 (1H, m).

mp: 65-66 $^{\circ}$ C.

参考例 14：2-[クロロ-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-メチルピリジン塩酸塩



2-ブロモ-3-メチルピリジン(510 mg, 3 mmol)のテトラヒドロフラン(2.0 ml)溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液(1.5 ml, 3 mmol)を滴下し、室温にて60分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(328

μl , 3 mmol) を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8:1）で精製して、標記化合物を含む混合物を得た。

これに、塩化チオニル（2.0 ml）及びジメチルホルムアミドを一滴加え、室温にて14時間攪拌した。過剰の塩化チオニルを減圧下留去すると白色沈殿が得られた。これをヘキサン及びジエチルエーテルとトリチュレーションして標記化合物（101 mg, 12 %）を得た。

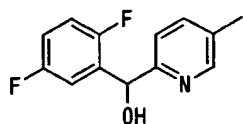
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.37 (3H, s), 6.95-7.10 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.7-7.8 (2H, m), 8.11 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 8.72 (1H, d, $J=4.9$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 1612, 1496, 1294, 1232, 821.

mp: 118-119 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 254 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

参考例 15 : 2-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-メチルピリジン



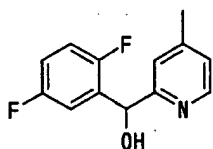
2-ブロモ-5-メチルピリジン（510 mg, 3 mmol）のテトラヒドロフラン（2 ml）溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液（1.5 ml, 3 mmol）を滴下し、室温にて60分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド（328 μl , 3 mmol）を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5:1）で精製して、標記化合物（130 mg, 18 %）を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 5.38 (1H, br), 6.04 (1H, s), 6.83-7.18 (4H, m), 7.44 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 8.37 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 1485, 1178, 1132, 814.

MS m/z : 236 (M^+H).

参考例 16 : 2-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-4-メチルピリジン



2-ブロモ-4-メチルピリジン (334 μl , 3 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.5 ml, 3 mmol) を滴下し、室温にて60分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド (328 μl , 3 mmol) を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) で精製して、標記化合物 (456 mg, 65 %) を針状晶として得た。

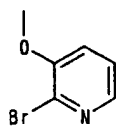
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 5.48 (1H, br-s), 6.02 (1H, s), 6.83-7.13 (5H, m), 8.38 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 3162, 1610, 1481, 1054, 825.

mp: 105-106 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 236 (M^+H).

参考例 17 : 2-ブロモ-3-メトキシピリジン



窒素雰囲気下、メタノール (10 ml) に氷冷下水素化ナトリウム (605 mg, 15.1 mmol) をゆっくり加え、20分後に2-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン (2.5 g, 14.4 mmol) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を加えた。混合液から減圧下にメタノールを留去して、ヨウ化メチル (0.94 ml, 15.1 mmol) を加えて、3時間室温にて攪拌した。

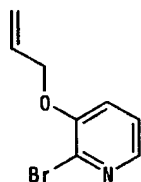
反応液を濃縮乾固した後、水 (50 ml) とエーテル (50 ml) を加えた。有機層を分取して、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶液を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=8:1) で精製すると、無色針状晶として標記化合物 (1.51 g, 56 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (3H, s), 7.12 (1H, m), 7.21 (1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 7.97 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 1556, 1410, 1076, 1049, 788.

mp: 34 °C.

参考例 18 : 3-アリルオキシ-2-ブロモピリジン



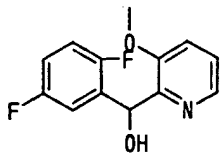
2-ブロモ-3-メトキシピリジンと同様に合成し、油状物質として標記化合物 (2.35g, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.62 (2H, m), 5.33 (1H, dd, $J=1.2, 10.4\text{Hz}$), 5.47 (1H, dd, $J=1.2, 17.6\text{Hz}$), 6.06 (1H, m), 7.11 (1H, dd, $J=1.2\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 7.98 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 1562, 1408, 1282, 1052, 790.

MS m/z : 215 (M^+H).

参考例 19 : 2-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-3-メトキシピリジン



2-ブロモ-3-メトキシピリジン (564 mg, 3 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.5 ml, 3 mmol) を滴下し、室温にて 60 分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で 2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド (328 μ l, 3 mmol) を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた針状晶をヘキサンよりトリチュレーションして標記化合物 (660 mg, 88 %) を得た。

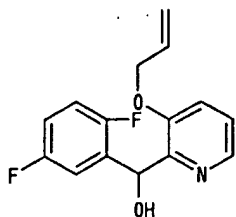
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.71 (3H, s), 5.56 (1H, br, $J=6.0$ Hz), 6.16 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 6.75-7.00 (3H, m), 7.14 (1H, m), 7.26 (1H, m), 8.18 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 3384, 1577, 1488, 1284, 810.

mp: 94-95 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 252 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

参考例 20 : 3-アリルオキシ-2-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン



3-アリルオキシ-2-ブロモピリジン (642 mg, 3 mmol) のテトラヒドロフ

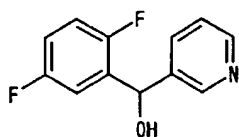
ラン(2 ml)溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液(1.5 ml, 3 mmol)を滴下し、室温にて60分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド(328 μ l, 3 mmol)を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、標記化合物(375 mg, 45%)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.38 (1H, m), 4.44 (1H, m), 5.16 (1H, m), 5.18 (1H, m), 5.61 (1H, br, $J=6.4$ Hz), 5.78 (1H, m), 6.17 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 6.73-6.96 (3H, m), 7.10 (1H, m), 7.22 (1H, m), 8.19 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 3367, 1575, 1490, 1276, 1180, 795.

MS m/z : 278 ($M^+ + \text{H}$).

参考例 21: 3-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン



3-ブロモピリジン(286 μ l, 3 mmol)のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液(1.5 ml, 3 mmol)を滴下し、室温にて60分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド(328 μ l, 3 mmol)を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標記化合物(296 mg, 45%)を針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.76 (1H, br), 6.10 (1H, s), 6.88-6.98 (2H,

m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.70 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.53 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 1486, 1429, 1178, 1130, 739, 707.

mp: 79-80 °C.

参考例 2 2 : 4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン



参考例 2 1 と同様の方法により、4-ブロモピリジンを用い標記化合物(79mg, 8%)を針状晶として得た。

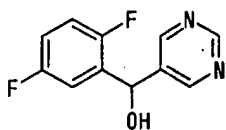
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.08 (1H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.15 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J=1.6, 8.4\text{ Hz}$), 8.48 (1H, dd, $J=1.6, 8.4\text{ Hz}$).

IR (ATR) cm^{-1} : 1602, 1489, 1415, 1174, 1049, 711.

mp: 120-121 °C.

MS m/z : 221 (M^+)

参考例 2 3 : 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリミジン



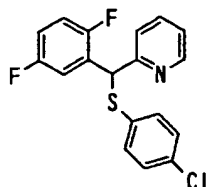
参考例 2 1 と同様の方法により、5-ブロモピリミジンから、標記化合物(117 mg, 18%)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.12 (1H, s), 6.90-7.02 (2H, m), 7.26 (1H, m), 8.70 (2H, s), 9.04 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3219, 1566, 1489, 1408, 1180, 715.

MS m/z : 205 (M^+-OH)

実施例 127: 2-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン



参考例 13 で得られた 2-[(2, 5-ジフルオロフェニル) -ヒドロキシメチル] ピリジン (88 mg, 0.40 mmol) を塩化チオニル (2.0 ml) に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え 15 時間攪拌した。

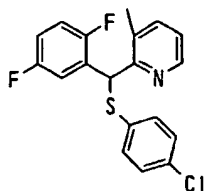
反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (79 mg, 0.55 mmol) と炭酸カリウム (226 mg, 1.64 mmol) を窒素雰囲気下加えて 50℃ で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (50 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) に付し、標記化合物 (128 mg, 92 %) を油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.89 (1H, s), 6.80-7.27 (7H, m), 7.38 (1H, d, J=7.6Hz), 7.48 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.63 (1H, m).

IR (ATR) cm⁻¹: 1585, 1488, 1432, 1093, 810.

MS m/z: 348 (M⁺+H).

実施例 128: 2-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] -3-メチルピリジン

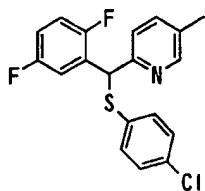


参考例 14 で得られた 2- [クロロ- (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] -3-メチルピリジン塩酸塩 (94 mg, 0.32 mmol) のジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、4-クロロベンゼンチオール (70 mg, 0.49 mmol) と炭酸カリウム (265 mg, 1.92 mmol) を窒素雰囲気下加えて 50℃ で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (50 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10:1) に付し、標記化合物 (103 mg, 89 %) を油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.21 (3H, s), 5.87 (1H, s), 6.77 (1H, m), 7.00-7.19 (5H, m), 7.36 (1H, m), 7.45 (1H, m), 8.45 (1H, dd, J=1.2, 4.8Hz).
IR (ATR) cm⁻¹: 1572, 1489, 1093, 810.

MS m/z: 362 (M⁺H).

実施例 129: 2- [[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] -5-メチルピリジン



参考例 15 で得られた 2- [(2, 5-ジフルオロフェニル) -ヒドロキシメチル] -5-メチルピリジン (125 mg, 0.53 mmol) を塩化チオニル (1.0 ml) に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え 14 時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。

この残渣をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (115 mg, 0.80 mmol) と炭酸カリウム (438 mg, 3.18 mmol) を窒素雰囲気下加えて 50℃ で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (50 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウム

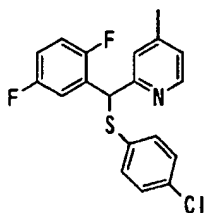
ムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）に付し、標記化合物（120 mg, 66%）を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 5.83 (1H, s), 6.80-6.93 (2H, m), 7.16 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.28 (1H, m), 7.43 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$).

IR (ATR) cm^{-1} : 1475, 1095, 814.

MS m/z : 362 (M^+H).

実施例 130: 2-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 4-メチルピリジン



参考例 16 で得られた 2-[(2, 5-ジフルオロフェニル) -ヒドロキシメチル] - 4-メチルピリジン (235 mg, 0.53 mmol) を塩化チオニル (2.0 ml) に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え 16 時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。

この残渣をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (217 mg, 1.5 mmol) と炭酸カリウム (828 mg, 6.0 mmol) を窒素雰囲気下加えて 50℃ で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (50 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）に付し、標記化合物 (290 mg, 80 %) を油状物質として得た。

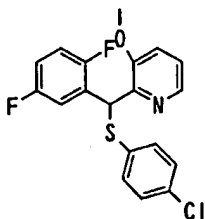
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 5.82 (1H, s), 6.80-7.0 (3H, m),

7.15 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, m), 7.21 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, m),
8.45 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

IR (ATR) cm^{-1} : 1600, 1489, 1475, 1093, 812.

MS m/z : 362 (M^+H).

実施例 131: 2-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 3-メトキシピリジン



参考例 19 で得られた 2-[(2, 5-ジフルオロフェニル) -ヒドロキシメチル] - 3-メトキシピリジン (251 mg, 1.0 mmol) を塩化チオニル (2.0 ml) に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え 16 時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。

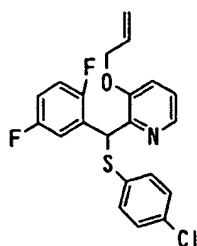
この残渣をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (289 mg, 2.0 mmol) と炭酸カリウム (1.10 g, 8.0 mmol) を窒素雰囲気下加えて 50℃ で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (50 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) に付し、標記化合物 (256 mg, 58%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.77 (3H, s), 6.25 (1H, s), 6.82 (2H, m), 7.15 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.10-7.20 (2H, m), 7.25 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, m), 8.24 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 1489, 1423, 1273, 1091, 831.

MS m/z : 378 (M^+H).

実施例 132: 3-アリルオキシ-2-[[(4-クロロフェニル) チオ] -

(2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン

参考例 20 で得られた 3-アリルオキシ-2-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン(370 mg, 1.33 mmol)を塩化チオニル (2.0 ml) に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え 16 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。

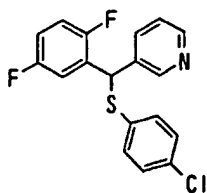
この残渣をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(217 mg, 1.5 mmol) と炭酸カリウム (828 mg, 6.0 mmol) を窒素雰囲気下加えて 50℃で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (50 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10:1) に付し、標記化合物 (256 mg, 68%) を油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.46 (2H, m), 5.24 (1H, d, J=10.6Hz), 5.28 (1H, d, J=17.2 Hz), 5.90 (1H, m), 6.29 (1H, d, J=1.2Hz), 6.82 (2H, m), 7.15 (2H, d, J=8.4Hz), 7.06-7.20 (2H, m), 7.24 (2H, d, J=8.4Hz), 7.50 (1H, m), 8.24 (1H, m).

IR (ATR) cm⁻¹: 1572, 1489, 1438, 1276, 1093, 814.

MS m/z: 404 (M⁺H).

実施例 133: 3-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル]ピリジン



参考例 21 で得られた 3-[(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (87 mg, 0.39 mmol) を塩化チオニル (1.0 ml) に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え 14 時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。

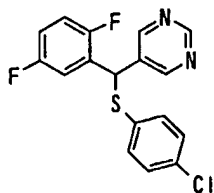
この残渣をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (84 mg, 0.58 mmol) と炭酸カリウム (323 mg, 2.34 mmol) を窒素雰囲気下加えて 50℃ で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (50 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) に付し、標記化合物 (131 mg, 96%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.73 (1H, s), 6.84-6.96 (2H, m), 7.18 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 7.71 (1H, m), 8.49 (1H, dd, $J=1.6$, 4.8 Hz), 8.58 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 1489, 1093, 814, 710.

MS m/z : 348 (M^+H).

実施例 134: 5-[[(4-クロロフェニル)チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリミジン



参考例 23 で得られた 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリミジン

チル] ピリミジン(111 mg, 0.5 mmol)を塩化チオニル (1.0 ml) に溶解した後、触媒量のジメチルホルムアミドを加え16時間攪拌した。

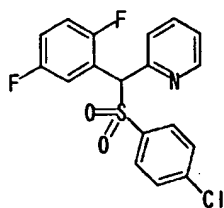
反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。

この残渣をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(108 mg, 0.75 mmol) と炭酸カリウム (414 mg, 3.0 mmol) を窒素雰囲気下加えて50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (50 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4:1) に付し、標記化合物と未同定化合物の混合物 (202mg) を油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.66 (1H, s), 6.96 (2H, m), 7.17-7.34 (5H, d), 8.70 (2H, s), 9.09 (1H, s).

MS m/z: 349 (M⁺H).

実施例135: 2-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン



実施例127で得られた2-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン (120 mg, 0.345 mmol) のメタノール (12ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(80 mg) を加え、30%過酸化水素水 (6ml) を加えて、24時間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、これをエタノールより再結晶して標記化合物 (96 mg, 73%) を無色針状晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.93 (1H, s), 6.87-7.00 (2H, m), 7.28 (1H,

m), 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz), 7.60 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.71 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.59 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 1585, 1484, 1434, 1321, 1147, 817.

mp: 171-172 °C.

MS m/z : 380 (M^+H).

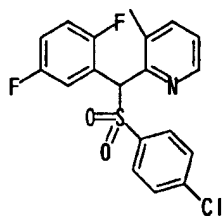
Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$: C 56.92%; H 3.18%; N 3.69%; S 8.44%;

Cl 9.33%; F 10.00%. Found: C 56.76%; H 3.19%; N 3.77%; S 8.55%;

Cl 9.27%; F 10.02%.

Fab-MS: 380.0309 (Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$: 380.0324).

実施例 136: 2-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 3-メチルピリジン



実施例 135と同様の方法により、実施例 128で得られた2-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 3-メチルピリジンより合成し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製（ヘキサン：酢酸エチル=5:1）し、標記化合物（35mg, 35%）を無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.36 (3H, s), 6.18 (1H, s), 6.89-7.02 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.37 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.46 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.06 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=4.0 Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 1571, 1477, 1321, 1151, 1080, 816.

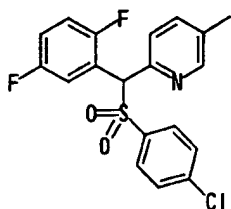
mp: 142-143 °C.

MS m/z : 394 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$: C 57.94%; H 3.58%; N 3.56%; S 8.12%;

Cl 9.00%; F 9.65%. Found: C 58.03%; H 3.66%; N 3.78%; S 8.12%; Cl 9.13%;
F 9.59%.

実施例 137 : 2-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 5-メチルピリジン



実施例 135 と同様の方法により、実施例 129 で得られた 2-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 5-メチルピリジンより合成し、標記化合物 (91 mg, 73%) を無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 5.89 (1H, s), 6.88-7.01 (2H, m),
7.37 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.48-7.56 (2H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.99
(1H, m), 8.42 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 1574, 1477, 1319, 1147, 1093, 822.

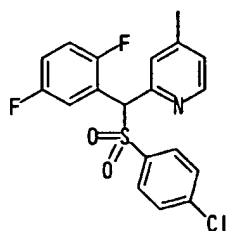
mp: 159-160 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 394 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$: C 57.94%; H 3.58%; N 3.56%; S 8.12%;

Cl 9.00%; F 9.56%. Found: C 57.88%; H 3.61%; N 3.68%; S 8.27%; Cl 9.11%;
F 9.70%.

実施例 138 : 2-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 4-メチルピリジン



実施例 135 と同様の方法により、実施例 130 で得られた 2-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 4-メチルピリジンより合成し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製（ヘキサン：酢酸エチル=3:1）し、標記化合物（140mg, 95%）を無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.36 (3H, s), 5.88 (1H, s), 6.88-7.02 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.41 (1H, m), 7.52 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.97 (1H, m), 8.43 (1H, d, $J=5.2$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 1600, 1484, 1322, 1149, 1080, 827.

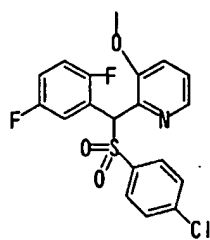
mp: 116-117 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 394 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$: C 57.94%; H 3.58%; N 3.56%; S 8.12%;

Cl 9.00%; F 9.65%. Found: C 57.80%; H 3.66%; N 3.72%; S 8.29%; Cl 9.05%; F 9.71%.

実施例 139: 2-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 3-メトキシピリジン



実施例 135 と同様の方法により、実施例 131 で得られた 2-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 3-メトキシピリジンより合成し、エタノールより再結晶し、標記化合物（71mg, 87%）を無色柱状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.72 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.90-7.04 (2H, m), 7.09 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

8 Hz), 8.18 (1H, m), 8.30 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 1576, 1491, 1429, 1323, 1281, 1147, 796.

mp: 184–185 °C.

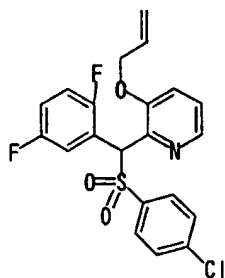
MS m/z : 410 ($M^+ + H$).

Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$: C 55.68%; H 3.44%; N 3.42%; S 7.82%;

Cl 8.65%; F 9.27%. Found: C 55.68%; H 3.45%; N 3.60%; S 7.98%; Cl 8.74%;

F 9.23%.

実施例 140: 3-アリルオキシ-2-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン



実施例 135と同様の方法により、実施例 132で得られた3-アリルオキシ-2-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジンより合成し、エタノールより結晶化して、標記化合物 (135mg, 80%) を無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.38 (1H, m), 4.46 (1H, m), 5.29 (1H, dd, $J=1.2, 10.4$ Hz), 5.35 (1H, dd, $J=1.2, 17.2$ Hz), 5.93 (1H, m), 6.68 (1H, s), 6.91–7.04 (2H, m), 7.08 (1H, m), 7.22 (1H, dd, $J=4.8, 8.4$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.17 (1H, m), 8.31 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 1577, 1493, 1319, 1151, 822.

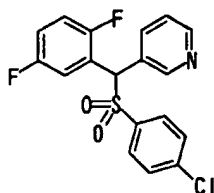
mp: 119–120 °C.

MS m/z : 436 ($M^+ + H$).

Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$: C 57.87%; H 3.70%; N 3.21%; S 7.36%;

Cl 8.13%; F 8.72%. Found: C 57.90%; H 3.75%; N 3.37%; S 7.51%; Cl 8.20%;
F 8.73%.

実施例 1 4 1 : 3-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン



実施例 1 3 5 と同様の方法により、実施例 1 3 3 で得られた 3-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル]ピリジンより合成し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製（ヘキサン：酢酸エチル=4：1）し、標記化合物（118mg, 86%）を無色針状晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.68 (1H, s), 6.91-7.07 (2H, m), 7.34 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.76 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.59 (1H, m).

IR (ATR) cm⁻¹: 1574, 1491, 1421, 1327, 1144, 816.

mp: 130-131 °C.

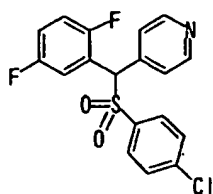
MS m/z: 380 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₁₈H₁₂ClF₂NO₂S: C 56.92%; H 3.18%; N 3.69%; S 8.44%;

Cl 9.33%; F 10.00%. Found: C 56.87%; H 3.16%; N 3.74%; S 8.51%;

Cl 9.34%; F 10.00%.

実施例 1 4 2 : 4-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン



参考例 22 で得られた 4-[(2,5-ジフルオロフェニル)ーヒドロキシメチル]ピリジン (75 mg, 0.34 mmol) を塩化チオニル (1.0 ml) に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え 14 時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。

この残渣をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (74 mg, 0.51 mmol) と炭酸カリウム (281 mg, 2.04 mmol) を窒素雰囲気下加えて 50℃ で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (50 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) に付し、標記化合物を含む混合物を得た。

このメタノール (12 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (60 mg) を加え、30% 過酸化水素水 (6 ml) を加えて、65 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (80 ml) を加え、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4:1-1:1) で精製して標記化合物 (51 mg, 39%) を得た。さらにエタノールより再結晶して無色針状晶を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.64 (1H, s), 6.91-7.06 (2H, m), 7.40 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.45 (2H, d, J=4.8 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.70 (1H, s), 8.61 (2H, d, J=4.8 Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 1595, 1493, 1315, 1147, 1082, 823.

mp: 126-127 °C.

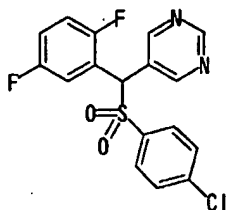
MS m/z: 380 (M⁺+H).

Anal. calcd for $C_{18}H_{12}ClF_2NO_2S$: C 56.92%; H 3.18%; N 3.69%; S 8.44%;

Cl 9.33%; F 10.00%. Found: C 56.66%; H 3.16%; N 3.83%; S 8.58%;

Cl 9.32%; F 9.99%.

実施例 143: 2-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリミジン



実施例 135と同様の方法により、実施例 134で得られた 2-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリミジンより合成し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製（ヘキサン：酢酸エチル=5:1）し、標記化合物（71mg, 87% 収率は参考例 23: 5-[(2, 5-ジフルオロフェニル) -ヒドロキシメチル] ピリミジンより 2工程）を無色柱状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.65 (1H, s), 6.93-7.10 (2H, m), 7.43 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.61 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.73 (1H, m), 8.90 (2H, s), 9.21 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 1560, 1490, 1141, 1080, 825.

mp: 136-137 $^{\circ}\text{C}$.

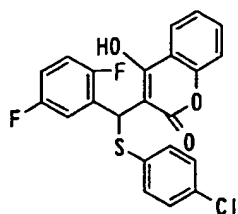
MS m/z : 381 (M^+H).

Anal. calcd for $C_{17}H_{11}ClF_2N_2O_2S$: C 53.62%; H 2.91%; N 7.36%; S 8.42%;

Cl 9.31%; F 9.98%. Found: C 53.64%; H 2.83%; N 7.44%; S 8.61%; Cl 9.34%;

F 9.96%.

実施例 144: 3-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 4-ヒドロキシクロメン-2-オン



2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド (109 μ l, 1 mmol)、4-ヒドロキシクマリン (162 mg, 1 mmol)、4-クロロチオフェノール (144.6 mg, 1 mmol) のエタノール (4 ml) 溶液に室温下、氷酢酸 (60 mg, 1 mmol) とピリジン (80.5 μ l, 1 mmol) を加えて 24 時間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、これを少量のエタノールで洗浄すると標記化合物 (345 mg, 80%) を白色固体として得た。

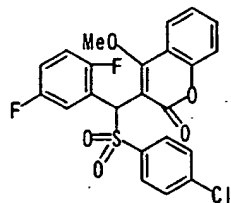
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.16 (1H, s), 6.95–7.12 (3H, m), 7.24–7.27 (1H, m), 7.27 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.32 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.56 (1H, m), 7.94 (1H, dd, $J=1.6, 7.6$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 1668, 1620, 1481, 1194, 818.

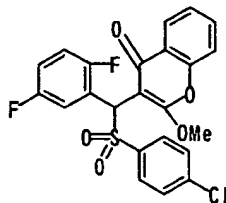
mp: 146–147 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 431 (M^+H).

実施例 145: 3-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 4-メトキシクロメン-2-オン (化合物A) 及び
3-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 2-メトキシクロメン-4-オン (化合物B)



化合物A



化合物B

3-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 4-ヒドロキシクロメン-2-オン (118 mg, 0.274 mmol) のベンゼン-メタノール (10 : 1) 溶液に室温で 2 N トリメチルシリルジアゾメタンのヘ

キサン溶液 (0.41 ml, 0.822 mmol) を徐々に加え、さらに5分間攪拌した。酢酸を溶液が無色になるまで加えた後に、反応液を減圧下濃縮した。

これをメタノール (12 ml) に溶解し、30%過酸化水素水 (6 ml)、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (60 mg) を加えて、20時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) を加えて、これを水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1-3:1) で精製して、非極性化合物 (22 mg, 17%) を針状晶として、また極性化合物 (9.0 mg, 7%) はヘキサンから固化させて白色固体として得た。非極性化合物はNOE (nuclear Overhauser effect、核オーバーハウザー効果) 実験の結果、メトキシとクロメノンの5位水素との間にNOEが観測された。また、極性化合物ではクロメノンの芳香環上の水素とNOEは観測されず、ジフルオロベンゼン環上の6位水素との間にNOEが観測されたことから、非極性化合物を3-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 4-メトキシクロメン-2-オン (化合物A)、極性化合物を3-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 2-メトキシクロメン-4-オン (化合物B) と構造決定した。

化合物A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.13 (3H, s), 6.39 (1H, s), 6.88 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (1H, m), 7.70 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (1H, m), 8.09 (1H, m).

IR (ATR) cm⁻¹: 1726, 1606, 1493, 1360, 1184, 1085, 768.

mp: 178-179 °C.

MS m/z: 477 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₂₃H₁₅ClF₂O₃S: C 57.93%; H 3.17%; S 6.72%; Cl 7.43%; F 7.97%. Found: C 57.59%; H 3.14%; S 6.85%; Cl 7.52%; F 8.01%.

FAB-MS: 477.0393 (Calcd for $C_{23}H_{16}ClF_2O_5S$: 477.0375).

化合物 B

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.23 (3H, s), 6.54 (1H, s), 6.89 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.4–7.46 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.73 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.02 (1H, m), 8.14 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz).

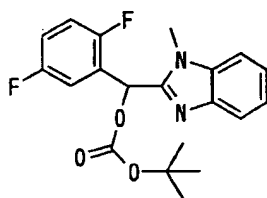
IR (ATR) cm^{-1} : 1621, 1565, 1461, 1384, 1141, 980.

mp: 162–163 °C.

MS m/z : 477 (M^+H).

FAB-MS: 477.0366 (Calcd for $C_{23}H_{16}ClF_2O_5S$: 477.0375).

参考例 24: 2-[(tert-ブトキシカルボニルオキシ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール



2,5-ジフルオロベンズアルデヒド (164 μ l, 1.5 mmol)、1-メチルベンゾイミダゾール (132 mg, 1 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (252 μ l, 1.1 mmol) のアセトニトリル (3 ml) 溶液を室温下、20 時間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、これをヘキサンからトリチュレーションし標記化合物 (310 mg, 83%) を白色固体として得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.45 (9H, s), 3.86 (3H, s), 6.9–7.0 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.22–7.35 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

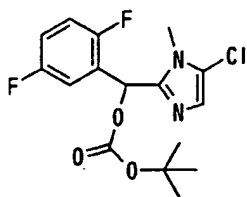
IR (ATR) cm^{-1} : 1733, 1492, 1270, 1257, 1137, 852.

mp: 163–164 °C.

MS m/z : 375 (M^+H).

参考例 25: 2-[(tert-ブトキシカルボニルオキシ)-(2,5-ジフ

ルオロフェニル) メチル] - 1 - メチル - 5 - クロロ - 1H - ベンゾイミダゾール



2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド (327 μ l, 3 mmol)、5-クロロ-1-メチルイミダゾール (187 μ g, 2 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (504 μ l, 2.2 mmol) のアセトニトリル (6 ml) 溶液を室温下、20 時間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、これをヘキサンからトリチュレーションし標記化合物 (472 mg, 66%) を白色固体として得た。

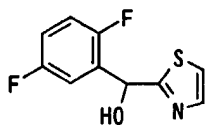
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 3.67 (3H, s), 6.88-7.1 (4H, m), 7.39 (1H, m)

IR (ATR) cm^{-1} : 1739, 1496, 1257, 1149, 1080, 858.

mp: 125-126 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 359 (M^+H).

参考例 26: 2 - [(2, 5-ジフルオロフェニル) - ヒドロキシメチル] チアゾール



2-プロモチアゾール (180 μ g, 2 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、-78 $^{\circ}\text{C}$ で、n-ブチリチウム (1.40 ml, 2.2 mmol) を滴下し 10 分間攪拌した後に、2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド (238 μ l, 2.2 mmol) を加え、攪拌しながら徐々に 0 $^{\circ}\text{C}$ まで昇温した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、エーテルを加えた。エーテル層を水、飽和食塩水で洗浄した後に、無水

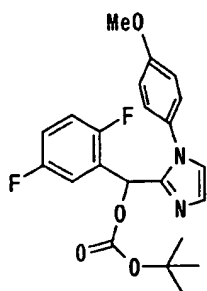
硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1）より精製し標記化合物（358 mg, 79%）を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.77 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.33 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.95–7.10 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 3.6$ Hz),

IR (ATR) cm^{-1} : 3224, 1489, 1238, 1172, 1128, 818.

MS m/z : 228 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

参考例 27: 2-[(tert-ブトキシカルボニルオキシ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール



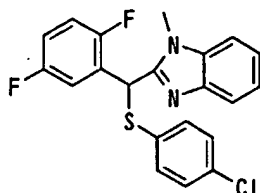
2,5-ジフルオロベンズアルデヒド (327 μl , 3 mmol)、1-(4-メトキシフェニル)イミダゾール (348 mg, 2 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (504 μl , 2.2 mmol) のアセトニトリル (6 ml) 溶液を室温下、20 時間攪拌した。これを濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5:1-1:1）により精製し標記化合物 (774 mg, 93%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (9H, s), 3.86 (3H, s), 6.76 (1H, s), 6.90–7.00 (4H, m), 7.02 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.26 (2H, m), 7.33 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 1741, 1513, 1494, 1243, 1155, 858, 835.

MS m/z : 417 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 146 : 2-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール



参考例 24 で得られた 2-[(tert-ブトキシカルボニルオキシ) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール (204 mg, 0.545 mmol) にトリフルオロ酢酸 (2.0 ml) を加え、30 分間室温にて攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。

この残渣を塩化チオニル (1.0 ml) に溶解し、1 滴のジメチルホルムアミドを加え、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。

残渣をジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (118 mg, 0.82 mmol)、炭酸カリウム (451 mg, 3.27 mmol) を加えて、50℃ で 2 時間攪拌した。室温まで放置したのち、エチルエーテル (60 ml) を加えて、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10:1-5:1) で精製して、標記化合物 (195 mg, 89%) を無色油状物質として得た。

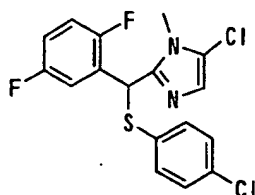
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.67 (3H, s), 5.91 (1H, s), 6.87-6.93 (2H, m), 7.19 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.25-7.33 (3H, m), 7.60 (1H, m), 7.85 (1H, m).

IR (ATR) cm⁻¹: 1492, 1388, 1238, 193, 820.

MS m/z: 401 (M⁺+H).

実施例 147 : 2-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロ

フェニル) メチル] - 1 - メチル - 5 - クロロ - 1 H - イミダゾール



参考例 25 で得られた 2 - [(t e r t - ブトキシカルボニルオキシ) - (2, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] - 1 - メチル - 5 - クロロ - 1 H - イミダゾール (404 mg, 1.13 mmol) にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、3 時間室温にて攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。

この残渣を塩化チオニル (2.0 ml) に溶解し、1 滴のジメチルホルムアミドを加え、室温にて 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。

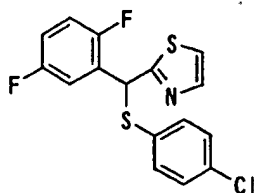
残渣をジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解し、4 - クロロベンゼンチオール (244 mg, 1.69 mmol)、炭酸カリウム (936 mg, 6.78 mmol) を加えて、50℃で 2 時間攪拌した。室温まで放置したのち、エチルエーテル (60 ml) を加えて、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 - 5 : 1) で精製して、標記化合物 (195 mg, 89%) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.57 (3H, s), 5.67 (1H, s), 6.89-6.95 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.20 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.54 (1H, m).

IR (ATR) cm⁻¹: 1490, 1473, 1162, 1012, 821, 806.

MS m/z: 386 (M⁺+H).

実施例 148 : 2 - [[(4 - クロロフェニル) チオ] - (2, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] チアゾール



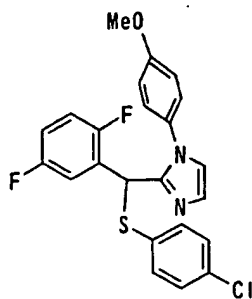
参考例 26 で得られた 2-[(2,5-ジフルオロフェニル)－ヒドロキシメチル]チアゾール (348 mg, 1.53 mmol) を塩化チオニル (1.5 ml) に溶解し、1 滴のジメチルホルムアミドを加え、室温にて 14 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。

残渣をジメチルホルムアミド (10.0 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (332 mg, 2.3 mmol)、炭酸カリウム (845 mg, 6.12 mmol) を加えて、50℃ で 2 時間攪拌した。室温まで放置したのち、エチルエーテル (60 ml) を加えて、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10:1-6:1) で精製して、標記化合物 (130 mg, 24%) を無色油状物質として得た。
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.04 (1H, s), 6.90-7.06 (2H, m), 7.22 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.15-7.35 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=3.2 Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 1489, 1475, 1093, 1012, 817, 725.

MS m/z: 354 (M⁺+H).

実施例 149: 2-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] - 1 - (4-メトキシフェニル) - 1H-イミダゾール



参考例 27 で得られた 2-[(tert-ブトキシカルボニルオキシ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール (667 mg, 1.6 mmol) にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、3 時間室温にて攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。

この残渣を塩化チオニル (2.0 ml) に溶解し、1 滴のジメチルホルムアミドを加え、室温にて 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。

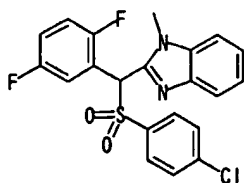
残渣をジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (347 mg, 2.4 mmol)、炭酸カリウム (1.32 g, 9.6 mmol) を加えて、50℃で 2 時間攪拌した。室温まで放置したのち、エチルエーテル (60 ml) を加えて、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10:1-5:1) で精製して、エタノールより結晶化して標記化合物 (535 mg, 75%) を無色針状晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.86 (3H, s), 5.57 (1H, s), 6.8-6.9 (3H, m), 6.91 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (2H, d, J=6.8 Hz), 7.11 (2H, d, J=6.8 Hz), 7.16 (1H, s), 7.81 (1H, m).

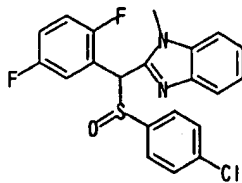
IR (ATR) cm⁻¹: 1513, 1475, 1240, 1037, 821.

MS m/z: 443 (M⁺+H).

実施例 150: 2-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール (化合物 A) 及び 2-[[(4-クロロフェニル) スルフィニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール (化合物 B)



化合物A



化合物B

実施例 146 で得られた 2-[[[4-クロロフェニル]チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール (190 mg, 0.474 mmol) のメタノール (12 ml) 溶液に、セモリブデン酸六アンモニウム四水和物 (60 mg) を加え、30% 過酸化水素水 (6 ml) を加えて、17 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (60 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=6:1-4:1) で精製して、非極性化合物 (化合物A) (48 mg, 23%) を針状晶として、極性化合物 (化合物B) (23 mg, 12%) を白色固体として得た。

化合物A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (3H, s), 6.14 (1H, s), 6.9-7.1 (2H, m), 7.26-7.42 (3H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.16 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 1726, 1606, 1493, 1360, 1184, 1085, 768.

mp: 213-214 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 433 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{OS}$: C 58.27%; H 3.49%; N 6.47%; S 7.41%;

Cl 8.19%; F 8.78%. Found: C 58.08%; H 3.62%; N 6.53%; S 7.35%; Cl 8.10%;

F 8.74%.

化合物B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.35 (1/2*3H, s), 3.78 (1/2*3H, s), 5.52 (1/2*1H, s), 5.57 (1/2*1H, s), 6.78-7.1 (2H, m), 7.2-7.4 (7H, m), 7.76-7.95

(2H, m).

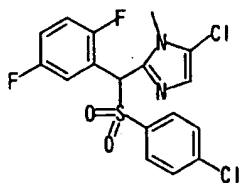
IR (ATR) cm^{-1} : 1490, 1238, 1054, 820, 731.

mp: 130-131 °C.

MS m/z : 417 (M^+H).

FAB-MS: 477.0646 (Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{OS}$: 477.0640).

実施例 151: 2-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 1-メチル-5-クロロ-1H-イミダゾール



実施例 147 で得られた 2-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 1-メチル-5-クロロ-1H-イミダゾール (141 mg, 0.37 mmol) のメタノール (12 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (60 mg) を加え、30% 過酸化水素水 (6 ml) を加えて、64 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (60 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをエタノールから結晶化させて、標記化合物 (103 mg, 67%) を無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.71 (3H, s), 5.88 (1H, s), 6.93-7.08 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.43 (4H, s), 7.98 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 1490, 1467, 1313, 1149, 1079, 818, 729.

mp: 179-180 °C.

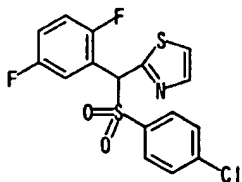
MS m/z : 417 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 48.90%; H 2.93%; N 6.71%; S 7.68%;

Cl 16.99%; F 9.11%. Found: C 48.90%; H 2.93%; N 6.77%; S 7.80%;

Cl 17.02%; F 9.19%.

実施例 152 : 2-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] チアゾール



実施例 148 で得られた 2-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] チアゾール (124 mg, 0.35 mmol) のメタノール (6.0 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg) を加え、30% 過酸化水素水 (3 ml) を加えて、15 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (60 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをエタノールから結晶化させて、標記化合物 (91 mg, 67%) を無色柱状晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.21 (1H, s), 6.92-7.08 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.94 (1H, m).

IR (ATR) cm⁻¹: 1488, 1319, 1149, 1076, 817, 727.

mp: 163-164 °C.

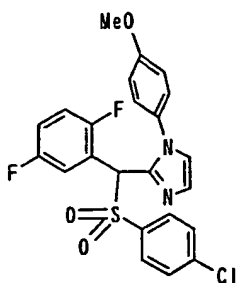
MS m/z: 386 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₁₆H₁₀ClF₂NO₂S₂: C 49.81%; H 2.61%; N 3.63%; S 16.62%;

Cl 9.19%; F 9.85%. Found: C 49.98%; H 2.61%; N 3.77%; S 16.60%;

Cl 9.25%; F 9.87%.

実施例 153 : 2-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 1 - (4-メトキシフェニル) - 1H-イミダゾール



実施例 149 で得られた 2-[[(4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 1- (4-メトキシフェニル) - 1H-ベンゾイミダゾール (118 mg, 0.27 mmol) のメタノール (12 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (60 mg) を加え、30% 過酸化水素水 (6 ml) を加えて、64 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (60 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをエタノールから結晶化させて、標記化合物 (76 mg, 60%) を無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.89 (3H, s), 5.83 (1H, s), 6.93-7.05 (4H, m), 6.97 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.01 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.41 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.15 (1H, m).

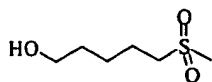
IR (ATR) cm^{-1} : 1513, 1492, 1332, 1155, 836.

mp: 150-151 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 475 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C 58.13%; H 3.61%; N 5.90%; S 6.75%; Cl 7.47%; F 8.00%. Found: C 58.09%; H 3.51%; N 5.99%; S 6.88%; Cl 7.48%; F 8.06%.

参考例 28 : 5- (メチルスルホニル) - 1-ペンタノール

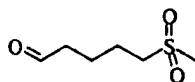


5- (メチルチオ) - 1-ペンタノール (682 mg, 5.08 mmol) のジクロロメ

タン (25 ml) 溶液に 3-クロロ過安息香酸 (2.10 g, 12.2 mmol) を加え室温にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣にジエチルエーテルを加え、水にて抽出した。有機層を水にて 2 回抽出後、水層を合わせて減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=19：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (517 mg, 3.11 mmol, 61 %) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.50-1.67 (4H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.03 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.68 (2H, t, J = 6.1 Hz).

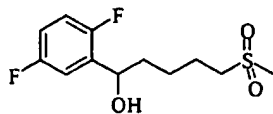
参考例 29: 5-(メチルスルホニル)ペンタナール



5-(メチルスルホニル)-1-ペンタノール (344 mg, 2.07 mmol)、ジメチルスルホキシド (0.441 ml, 6.21 mmol) 及びトリエチルアミン (1.15 ml, 8.28 ml) のジクロロメタン (15 ml) 溶液に 0℃ にて三酸化硫黄ピリジン錯塩 (659 mg, 4.14 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (183 mg, 1.11 mmol, 54 %) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.76-1.97 (4H, m), 2.55 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.91 (3H, s), 3.04 (2H, t, J = 7.8 Hz), 9.79 (1H, s).

参考例 30: 1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)-1-ペンタノール



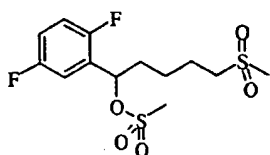
1-ブロモ-2, 5-ジフルオロベンゼン (0.151 ml, 1.34 mmol) のテトラ

ヒドロフラン (5 ml) 溶液を -78°C にて攪拌し、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (0.843 ml, 1.34 mmol) を加えた。反応混合物を -78°C にて5-(メチルスルホニル)ペンタナール (183 mg, 1.11 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に加え、同温にて30分間攪拌した。反応混合物を室温まで昇温後、ジエチルエーテルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=1：2溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (116 mg, 0.42 mmol, 37 %) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49-1.69 (2H, m), 1.71-1.97 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.01 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 5.02 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.88-7.01 (2H, m), 7.16-7.22 (1H, m).

MS m/z : 296 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

参考例 31: 1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル=メタンスルホナート

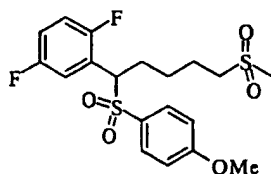


1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)-1-ペンタノール (278 mg, 1.00 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、 0°C にてトリエチルアミン (0.209 ml, 1.50 mmol)、次いで塩化メタンスルホニル (0.115 ml, 1.50 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (278 mg, 0.78 mmol, 78 %) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48-1.71 (2H, m), 1.85-1.98 (3H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.02 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.82 (1H, dd, $J = 8.6, 5.1$ Hz), 7.01-7.19 (3H, m).

MS m/z : 374 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

実施例 154: 1, 4-ジフルオロ-2-[1-[(4-メトキシフェニル) スルホニル] -5-(メチルスルホニル) ペンチル] ベンゼン



1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル=メタンスルホナート (139 mg, 0.39 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、4-メトキシベンゼンチオール (0.058 ml, 0.47 mmol)、次いで炭酸カリウム (81 mg, 0.59 mmol) を加え、室温にて15時間振とうした。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をメタノール (2 ml) に溶解し、0℃にてオキシソ (カリウムペルオキシモノサルファートコンパウンド、 $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) (480 mg, 0.78 mmol) の水 (2 ml) 溶液を加えた。反応混合物を室温にて3時間振とう後、ジクロロメタンを加え水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取用高速液体クロマトグラフィー (水/アセトニトリル/ギ酸の混合溶媒系を使用) にて精製し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (86 mg, 0.20 mmol, 51 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34-1.52 (2H, m), 1.79-1.95 (2H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.92-2.99 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.48 (1H, dd, $J = 11.0, 2.9$ Hz), 6.80-6.89 (1H, m), 6.87 (2H, d, J

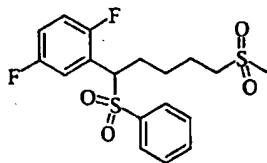
= 8.8 Hz), 6.94–7.00 (1H, m), 7.19–7.25 (1H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2951, 1595, 1496, 1271, 1132, 1084, 1022, 970.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{O}_5\text{S}_2$: C, 52.76; H, 5.13; F, 8.79. Found: C, 52.57; H, 5.13; F, 8.71.

MS m/z : 433 (M^+H).

実施例 155: 1, 4-ジフルオロ-2-[5-(メチルスルホニル)-1-(フェニルスルホニル)ペンチル]ベンゼン

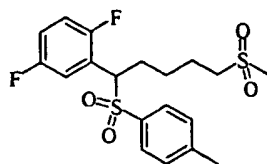


実施例 154と同様の方法により、1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル=メタンスルホナート (127 mg, 0.36 mmol) とチオフェノール (0.037 ml, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (83 mg, 0.21 mmol, 58 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34–1.52 (2H, m), 1.79–1.97 (2H, m), 2.07–2.20 (1H, m), 2.44–2.55 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.90–3.01 (2H, m), 4.51 (1H, dd, J = 10.9, 3.6 Hz), 6.75–6.84 (1H, m), 6.92–7.00 (1H, m), 7.19–7.27 (1H, m), 7.38–7.46 (2H, m), 7.55–7.65 (3H, m).

MS m/z : 420 (M^+NH_4).

実施例 156: 1, 4-ジフルオロ-2-[1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ベンゼン



実施例 154と同様の方法により、1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-

－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（139 mg, 0.39 mmol）と p - トルエンチオール（58 mg, 0.47 mmol）を用い、標記化合物（65 mg, 0.16 mmol, 40 %）を白色粉末として得た。

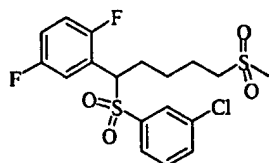
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.33-1.51 (2H, m), 1.77-1.96 (2H, m), 2.03-2.16 (1H, m), 2.37-2.51 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 4.49 (1H, dd, J = 11.1, 3.8 Hz), 6.79-6.88 (1H, m), 6.94-7.02 (1H, m), 7.19-7.26 (1H, m), 7.21 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 7.8 Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 2943, 1597, 1498, 1269, 1142, 1084, 957, 868.

Anal. Calcd for C₁₉H₂₂F₂O₄S₂: C, 54.79; H, 5.32; F, 9.12. Found: C, 54.67; H, 5.30; F, 9.10.

MS m/z: 417 (M⁺+H).

実施例 157: 2 - [1 - [(3-クロロフェニル)スルホニル] - 5 - (メチルスルホニル)ペンチル] - 1, 4-ジフルオロベンゼン

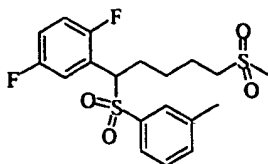


実施例 154と同様の方法により、1 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 5 - (メチルスルホニル)ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）と 3-クロロベンゼンチオール（0.041 ml, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（6.3 mg, 0.014 mmol, 4 %）を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.34-1.54 (2H, m), 1.79-1.97 (2H, m), 2.08-2.21 (1H, m), 2.41-2.56 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90-3.03 (2H, m), 4.51 (1H, dd, J = 10.6, 3.4 Hz), 6.78-6.90 (1H, m), 6.95-7.06 (1H, m), 7.19-7.29 (1H, m), 7.36 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.56 (1H, s).

MS m/z : 437 (M^+H).

実施例 158: 1, 4-ジフルオロ-2-[1-[(3-メチルフェニル) スルホニル] -5-(メチルスルホニル) ペンチル] ベンゼン

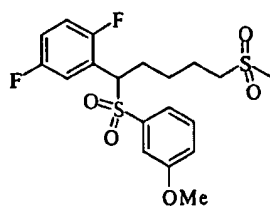


実施例 154 と同様の方法により、1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル) ペンチル=メタンスルホナート (127 mg, 0.36 mmol) と m-トルエンチオール (0.043 ml, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (26 mg, 0.062 mmol, 17 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33-1.52 (2H, m), 1.78-1.96 (2H, m), 2.03-2.19 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.39-2.51 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.91-2.99 (2H, m), 4.50 (1H, dd, $J = 11.0, 3.4$ Hz), 6.78-6.86 (1H, m), 6.93-7.02 (1H, m), 7.19-7.33 (2H, m), 7.36-7.44 (3H, m).

MS m/z : 417 (M^+H).

実施例 159: 1, 4-ジフルオロ-2-[1-[(3-メトキシフェニル) スルホニル] -5-(メチルスルホニル) ペンチル] ベンゼン



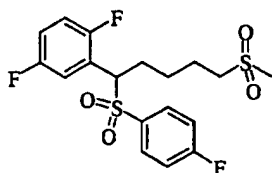
実施例 154 と同様の方法により、1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル) ペンチル=メタンスルホナート (127 mg, 0.36 mmol) と 3-メトキシベンゼンチオール (0.044 ml, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (25 mg, 0.059 mmol, 16 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34-1.51 (2H, m), 1.79-1.95 (2H, m), 2.06-2.

18 (1H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.52 (1H, dd, $J = 11.5, 4.6$ Hz), 6.80-6.87 (1H, m), 6.94-7.01 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21-7.29 (1H, m), 7.32 (1H, t, $J = 8.1$ Hz).

MS m/z : 433 ($M^+ + H$).

実施例 160: 1, 4-ジフルオロ-2-[1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ベンゼン

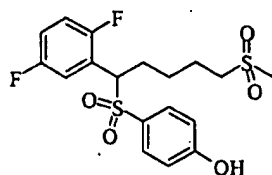


実施例 154と同様の方法により、1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル=メタンスルホナート (127 mg, 0.36 mmol) と 4-フルオロベンゼンチオール (0.038 ml, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (35 mg, 0.083 mmol, 23 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.53 (2H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.08-2.20 (1H, m), 2.47-2.57 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.92-3.02 (2H, m), 4.50 (1H, dd, $J = 11.0, 4.4$ Hz), 6.78-6.88 (1H, m), 6.95-7.02 (1H, m), 7.05-7.13 (2H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.57-7.64 (2H, m).

MS m/z : 438 ($M^+ + \text{NH}_4$).

実施例 161: 4-[1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]スルホニル]フェノール



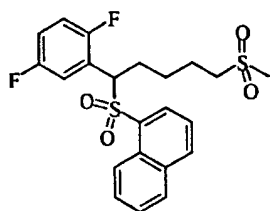
実施例 154と同様の方法により、1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル=メタンスルホナート (127 mg, 0.36 mmol)

と 4-メルカプトフェノール (45 mg, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (63 mg, 0.15 mmol, 42 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34-1.52 (2H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.03-2.18 (1H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 4.47 (1H, dd, $J = 10.8, 3.2$ Hz), 5.44 (1H, s), 6.78-6.87 (1H, m), 6.81 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.19-7.28 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

MS m/z : 419 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 162: 1-[[1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]スルホニル]ナフタレン



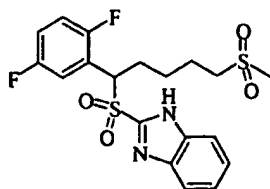
実施例 154 と同様の方法により、1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル=メタンスルホナート (127 mg, 0.36 mmol) と 1-ナフタレンチオール (57 mg, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (48 mg, 0.11 mmol, 29 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29-1.46 (2H, m), 1.72-1.90 (2H, m), 2.13-2.26 (1H, m), 2.29-2.40 (1H, m), 2.83 (3H, s), 2.82-2.93 (2H, m), 4.79 (1H, dd, $J = 11.3, 3.9$ Hz), 6.66-6.75 (1H, m), 6.87-6.94 (1H, m), 7.24-7.31 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.58-7.62 (2H, m), 7.94 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.73 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

MS m/z : 453 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 163: 2-[[1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルス

ルホニル) ペンチル] スルホニル] - 1H-ベンゾイミダゾール

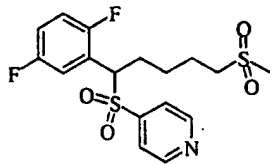


実施例 154 と同様の方法により、1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル=メタンスルホナート (127 mg, 0.36 mmol) と 2-メルカプトベンゾイミダゾール (54 mg, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (62 mg, 0.14 mmol, 39 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28-1.53 (2H, m), 1.78-1.96 (2H, m), 2.17-2.30 (1H, m), 2.42-2.53 (1H, m), 2.86 (3H, s), 2.88-3.02 (2H, m), 5.03 (1H, dd, $J = 11.3, 3.9$ Hz), 6.90-7.04 (2H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.50 (1H, br s), 7.90 (1H, br s), 10.08 (1H, br s).

MS m/z : 443 (M^+H).

実施例 164 : 4-[[1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル] スルホニル] ピリジン



実施例 154 と同様の方法により、1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル=メタンスルホナート (127 mg, 0.36 mmol) と 4-メルカプトピリジン (40 mg, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (38 mg, 0.093 mmol, 26 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27-1.60 (2H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.13 (1H, m), 2.35-2.48 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90-3.04 (2H, m), 4.56 (1H, dd, $J = 10.6, 4.3$ Hz), 6.78-6.85 (1H, m), 6.95-7.03 (1H, m), 7.22-7.30

(1H, m), 7.45 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.75 (2H, d, J = 5.2 Hz).

MS m/z: 404 (M⁺+H).

実施例 165: 2-[[1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]スルホニル]ピリジン

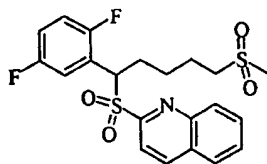


実施例 154と同様の方法により、1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル=メタンスルホナート (127 mg, 0.36 mmol) と2-メルカプトピリジン (40 mg, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (72 mg, 0.18 mmol, 50 %) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.36-1.52 (2H, m), 1.78-1.96 (2H, m), 2.10-2.21 (1H, m), 2.35-2.46 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.90-3.03 (2H, m), 5.11 (1H, dd, J = 10.9, 3.8 Hz), 6.82-6.91 (1H, m), 6.92-6.98 (1H, m), 7.24-7.31 (1H, m), 7.48-7.54 (1H, m), 7.79-7.87 (2H, m), 8.75 (1H, d, J = 4.6 Hz).

MS m/z: 404 (M⁺+H).

実施例 166: 2-[[1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]スルホニル]キノリン



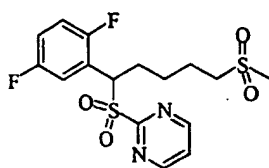
実施例 154と同様の方法により、1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル=メタンスルホナート (127 mg, 0.36 mmol) と2-キノリンチオール (58 mg, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (90 mg, 0.20 mmol, 55 %) を無色泡状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.39-1.59 (2H, m), 1.80-1.99 (2H, m), 2.13-2.

26 (1H, m), 2.42-2.53 (1H, m), 2.86 (3H, s), 2.91-3.02 (2H, m), 5.33 (1H, dd, $J = 11.1, 3.1$ Hz), 6.74-6.82 (1H, m), 6.88-6.96 (1H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.72 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.86-7.92 (3H, m), 8.24 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

MS m/z : 454 (M^+H).

実施例 167: 2-[[1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]スルホニル]ピリミジン

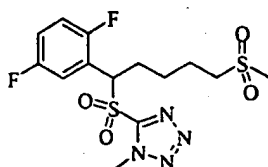


実施例 154 と同様の方法により、1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル=メタンスルホナート (127 mg, 0.36 mmol) と 2-メルカプトピリミジン (40 mg, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (55 mg, 0.14 mmol, 38 %) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.60 (2H, m), 1.79-1.98 (2H, m), 2.11-2.25 (1H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90-3.02 (2H, m), 5.31 (1H, dd, $J = 10.5, 3.4$ Hz), 6.89-7.02 (2H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.52 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 8.91 (2H, d, $J = 4.9$ Hz).

MS m/z : 405 (M^+H).

実施例 168: 5-[[1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]スルホニル]-1-メチル-1H-テトラゾール



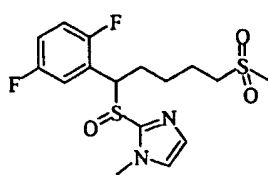
実施例 154 と同様の方法により、1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル=メタンスルホナート (127 mg, 0.36 mmol)

と 1-メチル-5-メルカプト-1, 2, 3, 4-テトラゾール (42 mg, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (75 mg, 0.18 mmol, 52 %) を無色油状物質として得た。

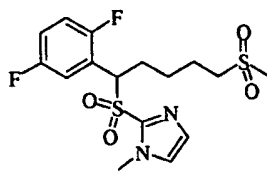
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43-1.65 (2H, m), 1.82-2.01 (2H, m), 2.18-2.31 (1H, m), 2.49-2.60 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.92-3.06 (2H, m), 4.10 (3H, s), 5.12 (1H, dd, $J = 11.0, 3.7$ Hz), 7.03-7.22 (3H, m).

MS m/z : 409 (M^+H).

実施例 169: 2-[[1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]スルフィニル]-1-メチル-1H-イミダゾール (化合物A) 及び 2-[[1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]スルホニル]-1-メチル-1H-イミダゾール (化合物B)



化合物A



化合物B

実施例 154 と同様の方法により、1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル=メタンスルホナート (127 mg, 0.36 mmol) と 2-メルカプト-1-メチルイミダゾール (41 mg, 0.36 mmol) を用い、標記化合物A (45 mg, 0.12 mmol, 32 %) を黄色油状物質として、標記化合物B (47 mg, 0.11 mmol, 32 %) を無色油状物質として得た。

化合物A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.67 (2H, m), 1.82-2.02 (2H, m), 2.09-2.21 (1H, m), 2.41-2.52 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.92-3.08 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.91 (1H, dd, $J = 11.1, 4.5$ Hz), 6.78-6.84 (1H, m), 6.90 (1H, s), 6.93-7.01 (2H, m), 7.12 (1H, s).

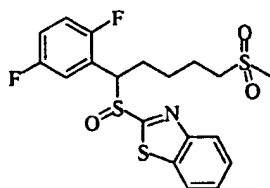
MS m/z : 391 (M^+H).

化合物B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.37-1.66 (2H, m), 1.81-1.96 (2H, m), 2.12-2.23 (1H, m), 2.45-2.56 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.91-3.03 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.89 (1H, dd, $J = 10.9, 4.0$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 6.97-7.08 (3H, m), 7.19 (1H, d, $J = 0.7$ Hz).

MS m/z : 407 ($M^+ + \text{H}$).

実施例 170: 2-[1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]スルフィニル]-1, 3-ベンゾチアゾール

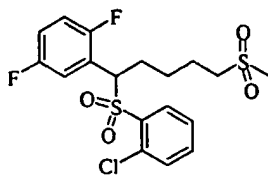


実施例 154と同様の方法により、1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル=メタンサルホナート (127 mg, 0.36 mmol) と 2-メルカプトベンゾチアゾール (60 mg, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (78 mg, 0.18 mmol, 49 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.37-1.48 (2H, m), 1.72-1.91 (2H, m), 2.09-2.29 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.85-2.95 (2H, m), 4.66 (1H, dd, $J = 10.5, 4.1$ Hz), 7.01-7.08 (3H, m), 7.48-7.50 (2H, m), 7.87-8.08 (2H, m).

MS m/z : 444 ($M^+ + \text{H}$).

実施例 171: 2-[1-[(2-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン



参考例 31で得られた 1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルス

ルホニル) ペンチル=メタンスルホナート (127 mg, 0.36 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、2-クロロベンゼンチオール (0.041 ml, 0.36 mmol)、次いで炭酸カリウム (62 mg, 0.45 mmol)を加え、室温にて4時間振とうした。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

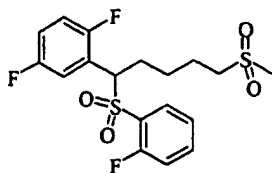
得られた残渣をメタノール (2 ml) に溶解し、0℃にてオキシソ (カリウムペルオキシモノサルファートコンパウンド、 2KHSO_5 , KHSO_4 , K_2SO_4) (439 mg, 0.71 mmol)の水 (2 ml) 溶液を加えた。反応混合物を室温にて14時間振とう後、ジクロロメタンを加え水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、0℃にて3-クロロ過安息香酸 (95 mg, 0.36 mmol) を加えた。反応混合物を室温にて4時間振とう後、1規定水酸化ナトリウム溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取用高速液体クロマトグラフィー (水/アセトニトリル/ギ酸の混合溶媒系を使用) にて精製し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (59 mg, 0.14 mmol, 38 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39-1.60 (2H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.91-3.02 (2H, m), 5.13 (1H, dd, $J = 10.7, 3.7$ Hz), 6.79-6.87 (1H, m), 6.90-6.97 (1H, m), 7.23-7.33 (2H, m), 7.46-7.55 (2H, m), 8.75 (1H, dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz).

MS m/z : 437 (M^+H).

実施例 172: 1, 4-ジフルオロ-2-[1-[(2-フルオロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ベンゼン

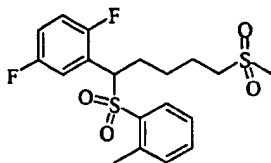


実施例 171 と同様の方法により、1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル=メタンスルホナート (127 mg, 0.36 mmol) と 2-フルオロベンゼンチオール (0.040 ml, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (71 mg, 0.17 mmol, 47 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39-1.60 (2H, m), 1.80-1.98 (2H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.44-2.54 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.84 (1H, dd, $J = 10.7, 4.4$ Hz), 6.78-6.85 (1H, m), 6.90-6.96 (1H, m), 7.10-7.21 (2H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.52-7.60 (2H, m).

MS m/z : 421 ($M^+ + \text{H}$).

実施例 173: 1,4-ジフルオロ-2-[1-[(2-メチルフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ベンゼン

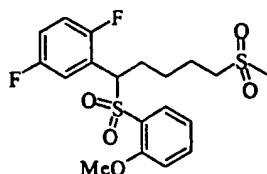


実施例 171 と同様の方法により、1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル=メタンスルホナート (127 mg, 0.36 mmol) と α -トルエンチオール (0.042 ml, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (38 mg, 0.091 mmol, 25 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33-1.55 (2H, m), 1.79-1.95 (2H, m), 2.09-2.21 (1H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.92-2.98 (2H, m), 4.61 (1H, dd, $J = 11.2, 3.4$ Hz), 6.75-6.82 (1H, m), 6.89-6.97 (1H, m), 7.16 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.43 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.43 (1H, t, $J = 8.0$ Hz).

MS m/z : 417 (M^+H).

実施例 174: 1, 4-ジフルオロ-2-[1-[(2-メトキシフェニル) スルホニル] -5-(メチルスルホニル) ペンチル] ベンゼン

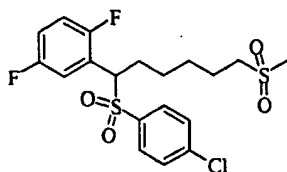


実施例 171 と同様の方法により、1-(2, 5-ジフルオロフェニル) -5-(メチルスルホニル) ペンチル=メタンスルホナート (127 mg, 0.36 mmol) と 2-メトキシベンゼンチオール (0.044 ml, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (52 mg, 0.12 mmol, 33 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33-1.55 (2H, m), 1.78-1.96 (2H, m), 2.06-2.17 (1H, m), 2.36-2.47 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 4.00 (3H, s), 5.13 (1H, dd, $J = 11.2, 3.2$ Hz), 6.78-6.95 (3H, m), 6.98 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.46-7.53 (1H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz).

MS m/z : 433 (M^+H).

実施例 175: 2-[1-[(4-クロロフェニル) スルホニルメチル] -1, 4-ジフルオロベンゼン



実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル) スルホニルメチル] -1, 4-ジフルオロベンゼン (100 mg, 0.33 mmol) と参考例 28 で得られた 5-(メチルスルホニル) -1-ペンタノール (110 mg, 0.66 mmol) のトルエン (2 ml) 溶液にシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (177 mg, 0.66 mmol) のトルエン (1 ml) 溶液を加えた後、16時間加熱還流した。反応混合物を室温ま

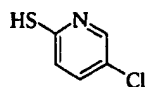
で冷却した後、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝3：2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (140 mg, 0.31 mmol, 94 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22-1.38 (2H, m), 1.39-1.56 (2H, m), 1.73-1.86 (2H, m), 2.03-2.16 (1H, m), 2.41-2.52 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.95 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 11.5, 3.2$ Hz), 6.80-6.89 (1H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2949, 1500, 1475, 1317, 1294, 1275, 1136, 1084, 964, 752.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 50.61; H, 4.69; Cl, 7.86; F, 8.43; S, 14.22. Found: C, 50.59; H, 4.67; Cl, 8.04; F, 8.39; S, 14.15.

参考例 32 : 5-クロロ-2-ピリジンチオール

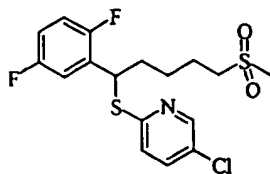


2, 5-ジクロロピリジン (296 mg, 2.00 mmol) のエタノール (4 ml) 溶液にチオ尿素 (152 mg, 2.00 mmol) を加えた後、18時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、水酸化カリウム (198 mg, 3.00 mmol) の水 (1 ml) 溶液を加え、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、ジクロロメタンにて洗浄した。水層を酢酸にて酸性とした後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (83 mg, 0.57 mmol, 29 %) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (1H, dd, $J = 9.3, 2.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

MS m/z : 146 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 176 : 5-クロロ-2-[[1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]チオ]ピリジン



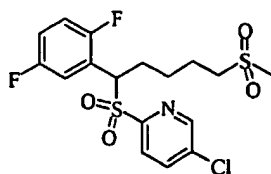
参考例 30 で得られた 1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)-1-ペンタノール (100 mg, 0.36 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.060 ml, 0.43 mmol)、次いで塩化メタンスルホニル (0.033 ml, 0.43 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣の N,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に、5-クロロ-2-ピリジンチオール (52 mg, 0.36 mmol)、次いで炭酸カリウム (62 mg, 0.45 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (116 mg, 0.29 mmol, 79 %) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.39-1.64 (2H, m), 1.83-2.17 (4H, m), 2.88 (3H, s), 2.92-3.06 (2H, m), 5.20 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.84-6.92 (1H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J = 8.6, 0.7 Hz), 7.11-7.18 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 8.37 (1H, dd, J = 2.5, 0.7 Hz).

MS m/z: 406 (M⁺H).

実施例 177 : 5-クロロ-2-[[1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]スルホニル]ピリジン



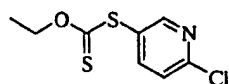
5-クロロ-2-[[[1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]チオ]ピリジン (100 mg, 0.25 mmol) のメタノール (2 ml) 溶液に、0℃にてオキシソ (カリウムペルオキシモノサルファートコンパウンド、 2KHSO_5 , KHSO_4 , K_2SO_4) (303 mg, 0.49 mmol) の水 (2 ml) 溶液を加えた。反応混合物を室温にて22時間振とう後、ジクロロメタンを加え水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (61 mg, 0.14 mmol, 56 %) を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.37-1.53 (2H, m), 1.80-1.97 (2H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.36-2.48 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.07 (1H, dd, $J = 11.1, 3.8$ Hz), 6.86-7.02 (2H, m), 7.23-7.31 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz), 8.67 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 46.15; H, 4.21; F, 8.59; N, 3.17; S, 14.50. Found: C, 46.38; H, 4.11; F, 8.40; N, 3.20; S, 14.22.

MS m/z : 438 (M^+H).

参考例 33 : ジチオ炭酸 S - (6-クロロ-3-ピリジル) O-エチル



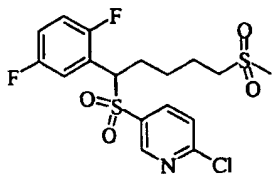
5-アミノ-2-クロロピリジン (643 mg, 3.00 mmol) を1規定塩酸 (10 ml) に溶解し、-5℃にて亜硝酸ナトリウム (207 mg, 3.00 mmol) の水 (1 ml) 溶液を滴下した。反応混合物を60℃にて30分間攪拌した後、同温にてジチオ炭酸 O-

エチルカリウム (481 mg, 3.00 mmol) の水 (1 ml) 溶液を滴下した。反応混合物を80℃にて1時間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=49：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (148 mg, 0.63 mmol, 21 %) を黄色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.63 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz).

MS m/z: 234 (M⁺+H).

実施例 178: 2-クロロ-5-[[1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]スルホニル]ピリジン



ジチオ炭酸 S-(6-クロロ-3-ピリジル) O-エチル (145 mg, 0.62 mmol) のエタノール (3 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、80℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、ジクロロメタンにて洗浄した。水層を酢酸にて酸性とした後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、6-クロロ-3-ピリジンチオールを黄色固体として得た。

参考例 30 で得られた 1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)-1-ペンタノール (173 mg, 0.62 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.130 ml, 0.93 mmol)、次いで塩化メタンスルホニル (0.060 ml, 0.78 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、

ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液に、6-クロロ-3-ピリジンチオール、次いで炭酸カリウム (107 mg, 0.78 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、0℃にて3-クロロ過安息香酸 (214 mg, 1.24 mmol) を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=2：1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (187 mg, 0.43 mmol, 69 %) を白色粉末として得た。

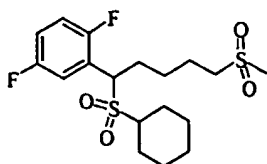
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.57 (2H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 2.11-2.22 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.93-3.02 (2H, m), 4.48 (1H, dd, $J = 10.4, 3.8$ Hz), 6.82-6.91 (1H, m), 7.00-7.07 (1H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3059, 1566, 1495, 1446, 1279, 1161, 1107, 829.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}_2$: C, 46.63; H, 4.14; Cl, 8.10; F, 8.68; N, 3.20; S, 14.64. Found: C, 46.36; H, 4.29; Cl, 8.08; F, 8.65; N, 3.25; S, 14.57.

MS m/z : 438 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 179: 2-[1-(シクロヘキシルスルホニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



参考例 30 で得られた 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - (メチルスルホニル) - 1 - ペンタノール (100 mg, 0.36 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.072 ml, 0.52 mmol)、次いで塩化メタンスルホニル (0.033 ml, 0.43 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のアセトニトリル (3 ml) 溶液に、シクロヘキサノール (0.066 ml, 0.54 mmol)、次いで炭酸セシウム (176 mg, 0.54 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタンを加え、飽和食塩水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=2：1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。

得られた残渣をジクロロメタン (3 ml) に溶解し、0℃にて3 - クロロ過安息香酸 (113 mg, 0.43 mmol) を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=3：2溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (53 mg, 0.13 mmol, 36 %) を白色粉末として得た。

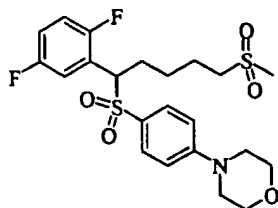
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.03-1.27 (3H, m), 1.30-1.70 (5H, m), 1.78-2.10 (7H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.90-3.02 (2H, m), 4.54 (1H, dd, J = 11.1, 2.6 Hz), 7.04-7.15 (2H, m), 7.36-7.42 (1H, m).

IR (ATR) cm⁻¹: 2931, 1495, 1273, 1126, 1117, 976.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{26}F_2O_4S_2$: C, 52.92; H, 6.41; F, 9.30; S, 15.70. Found: C, 52.85; H, 6.31; F, 9.34; S, 15.53.

MS m/z : 409 (M^+H).

実施例 180: 4-[4-[1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]スルホニル]フェニル]モルホリン



実施例 160 で得られた 1,4-ジフルオロ-2-[1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ベンゼン (40 mg, 0.095 mmol) のジメチルスルホキシド (0.5 ml) 溶液に、モルホリン (0.012 ml, 0.14 mmol)、次いで 1-メチルピペリジン (0.017 ml, 0.14 mmol) を加え、80℃にて24時間放置した。反応混合物を分取用高速液体クロマトグラフィー (水/アセトニトリル/ギ酸の混合溶媒系を使用) にて精製し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (43 mg, 0.088 mmol, 92%) を白色粉末として得た。

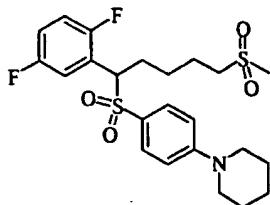
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.31-1.51 (2H, m), 1.77-1.94 (2H, m), 2.02-2.14 (1H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 3.28 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.85 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.47 (1H, dd, $J = 10.6, 3.5$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.83-6.90 (1H, m), 6.94-7.01 (1H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.44 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2962, 1591, 1498, 1271, 1131, 1090, 976, 926.

Anal. Calcd for $C_{22}H_{27}F_2NO_5S_2$: C, 54.19; H, 5.58; F, 7.79; N, 2.87; S, 13.15. Found: C, 53.93; H, 5.53; F, 7.90; N, 2.87; S, 13.17.

MS m/z : 488 (M^+H).

実施例 181: 1-[4-[1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)ペンチル]スルホニル]フェニル]ピペリジン



実施例 180と同様の方法により、1,4-ジフルオロ-2-[1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンゼン (100 mg, 0.24 mmol) とピペリジン (0.035 ml, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (83 mg, 0.17 mmol, 71%) を白色粉末として得た。

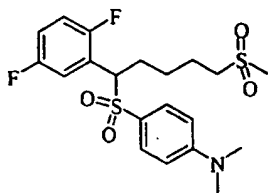
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30-1.51 (2H, m), 1.56-1.72 (6H, m), 1.76-1.93 (2H, m), 2.01-2.13 (1H, m), 2.36-2.48 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.88-3.00 (2H, m), 3.34 (4H, br s), 4.45 (1H, dd, $J = 11.5, 3.4$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.82-6.90 (1H, m), 6.92-7.00 (1H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2935, 1591, 1495, 1282, 1122, 1090.

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}_2$: C, 56.89; H, 6.02; F, 7.82; N, 2.88; S, 13.21. Found: C, 56.73; H, 5.99; F, 7.88; N, 2.93; S, 13.22.

MS m/z : 486 (M^+H).

実施例 182: 4-[1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-メチルスルホニルペンチルスルホニル]-N,N-ジメチルアニリン



実施例 180と同様の方法により、1,4-ジフルオロ-2-[1-[(4-

フルオロフェニル) スルホニル] - 5 - (メチルスルホニル) ペンチル] ベンゼン (100 mg, 0.24 mmol) とジメチルアミン塩酸塩 (58 mg, 0.71 mmol) を用い、標記化合物 (83 mg, 0.19 mmol, 78%) を白色粉末として得た。

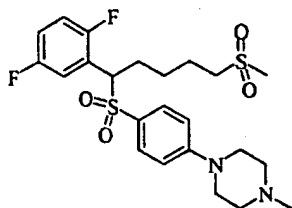
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.30-1.50 (2H, m), 1.76-1.93 (2H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 2.36-2.48 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.88-3.00 (2H, m), 3.03 (6H, s), 4.45 (1H, dd, J = 11.2, 2.9 Hz), 6.55 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.82-6.91 (1H, m), 6.93-7.01 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 9.0 Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 2941, 1603, 1496, 1284, 1269, 1230, 1138, 1088.

Anal. Calcd for C₂₀H₂₅F₂NO₄S₂: C, 53.91; H, 5.66; F, 8.53; N, 3.14; S, 14.39. Found: C, 53.61; H, 5.61; F, 8.51; N, 3.06; S, 14.35.

MS m/z: 446 (M⁺+H).

実施例 183: 1 - [4 - [[1 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 5 - (メチルスルホニル) ペンチル] スルホニル] フェニル] - 4-メチルピペラジン



実施例 180 と同様の方法により、1, 4-ジフルオロ-2 - [1 - [(4-フルオロフェニル) スルホニル] - 5 - (メチルスルホニル) ペンチル] ベンゼン (100 mg, 0.24 mmol) と 1-メチルピペラジン (0.040 ml, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (68 mg, 0.14 mmol, 57 %) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.31-1.51 (2H, m), 1.77-1.94 (2H, m), 2.02-2.13 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.36-2.48 (1H, m), 2.53 (4H, t, J = 5.1 Hz), 2.87 (3H, s), 2.88-3.00 (2H, m), 3.34 (4H, t, J = 5.1 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 11.0, 3.7 Hz), 6.77 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.82-6.90 (1H, m), 6.92-7.01

(1H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 7.41 (2H, d, J = 9.0 Hz).

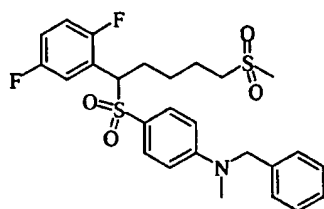
IR (ATR) cm^{-1} : 1595, 1495, 1292, 1134, 1090, 1003, 968.

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 55.18; H, 6.04; F, 7.59; N, 5.60; S, 12.

81. Found: C, 54.92; H, 5.92; F, 7.66; N, 5.60; S, 12.80.

MS m/z : 501 (M^+H).

実施例 184: N-ベンジル-4-[1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-
-メチルスルホニルペンチルスルホニル]-N-メチルアニリン



実施例 180 と同様の方法により、1, 4-ジフルオロ-2-[1-[(4-フルオロフェニル) スルホニル] -5-(メチルスルホニル) ペンチル] ベンゼン (100 mg, 0.24 mmol) と N-ベンジルメチルアミン (0.046 ml, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (34 mg, 0.065 mmol, 27 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30-1.50 (2H, m), 1.76-1.93 (2H, m), 2.01-2.13 (1H, m), 2.36-2.48 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.88-3.00 (2H, m), 3.11 (3H, s), 4.46 (1H, dd, J = 11.4, 3.5 Hz), 4.58 (1H, d, J = 17.5 Hz), 4.63 (1H, d, J = 17.5 Hz), 6.60 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.78-6.86 (1H, m), 6.89-6.98 (1H, m), 7.12 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.13-7.20 (1H, m), 7.24-7.35 (3H, m), 7.35 (2H, d, J = 9.0 Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 1593, 1493, 1390, 1281, 1124, 1088.

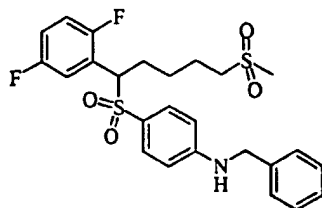
Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}_2$: C, 59.86; H, 5.60; F, 7.28; N, 2.69; S, 12.

29. Found: C, 59.74; H, 5.52; F, 7.35; N, 2.76; S, 12.44.

MS m/z : 522 (M^+H).

実施例 185: N-ベンジル-4-[1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-

ーメチルスルホニルペンチルスルホニル] アニリン



実施例 180 と同様の方法により、1, 4-ジフルオロ-2-[1-[(4-フルオロフェニル) スルホニル] -5-(メチルスルホニル) ペンチル] ベンゼン (100 mg, 0.24 mmol) とベンジルアミン (0.039 ml, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 (49 mg, 0.097 mmol, 41 %) を白色粉末として得た。

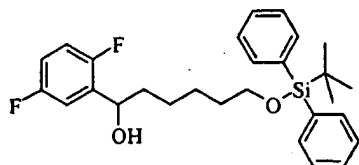
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31-1.50 (2H, m), 1.78-1.93 (2H, m), 2.01-2.13 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.89-3.00 (2H, m), 4.36 (2H, br d, $J = 3.7$ Hz), 4.46 (1H, dd, $J = 11.2, 3.2$ Hz), 4.61 (1H, br s), 6.51 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.80-6.87 (1H, m), 6.90-6.98 (1H, m), 7.15-7.22 (1H, m), 7.29-7.40 (5H, m), 7.34 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3411, 1597, 1495, 1282, 1142, 1086, 870.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 58.63; H, 5.41; F, 7.42; N, 2.74; S, 12.52. Found: C, 58.59; H, 5.27; F, 7.49; N, 2.78; S, 12.61.

MS m/z : 508 ($\text{M}^+\text{+H}$).

参考例 34 : 6-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1-ヘキサノール

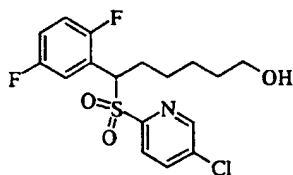


1-ブロモ-2, 5-ジフルオロベンゼン (0.956 ml, 8.46 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を -78°C にて攪拌し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (6.46 ml, 10.2 mmol) を加えた。反応混合物を -78°C にて 6-(t-ブチ

ルジフェニルシリルオキシ) ヘキサノール (2.50 g, 7.05 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に加え、同温にて30分間攪拌した。反応混合物を室温まで昇温後、ジエチルエーテルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (2.92 g, 4.65 mmol, 88 %) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.04 (9H, m), 1.21-1.90 (8H, m), 3.64 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.96 (1H, t, J = 6.5 Hz), 6.86-7.01 (2H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.32-7.45 (6H, m), 7.62-7.70 (4H, m).

実施例 186 : 6 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジル) スルホニル] - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヘキサノール



6 - (t-ブチルジフェニルシリル) オキシ - 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヘキサノール (1.04 g, 2.22 mmol) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.619 ml, 4.44 mmol)、次いで塩化メタンスルホニル (0.258 ml, 3.33 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、参考例 32 で得られた5-クロロ-2-ピリジンチオール (323 mg, 2.22 mmol)、次いで炭酸カリウム (368 mg, 2.66 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

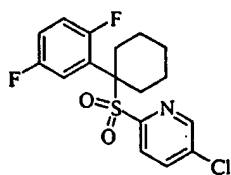
得られた残渣をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、0℃にて3-クロロ過安息香酸 (1.18 g, 4.44 mmol) を加え室温にて3時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (3.33 ml, 3.33 mmol) を加え、室温にて8時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=7：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (47 mg, 1.22 mmol, 55 %) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.17-1.59 (6H, m), 2.04-2.17 (1H, m), 2.30-2.42 (1H, m), 3.59 (2H, t, J = 6.3 Hz), 5.07 (1H, dd, J = 11.6, 2.8 Hz), 6.84-6.92 (1H, m), 6.93-7.01 (1H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J = 8.3, 0.7 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 2.2, 0.7 Hz).

MS m/z: 390 (M⁺+H).

実施例 187: 5-クロロ-2-[[1-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル]スルホニル]ピリジン



6-[(5-クロロ-2-ピリジル)スルホニル]-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ヘキサノール (308 mg, 0.79 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液にシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (424 mg, 1.58 mmol) のトルエン (3 ml) 溶液を加えた後、16時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した

後、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル＝9：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (96 mg, 0.26 mmol, 33 %) を白色粉末として得た。

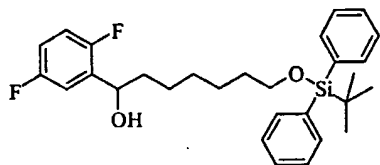
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.12–1.42 (3H, m), 1.58–1.66 (1H, m), 1.77–1.86 (2H, m), 2.11–2.25 (2H, m), 2.91 (2H, br s), 6.79–6.89 (1H, m), 6.97–7.04 (1H, m), 7.06–7.13 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 8.65 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2933, 2862, 1493, 1302, 1190, 1153, 1107, 1012.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$: C, 54.91; H, 4.34; Cl, 9.53; F, 10.22; N, 3.77; S, 8.62. Found: C, 54.88; H, 4.50; Cl, 9.65; F, 10.35; N, 3.80; S, 8.76.

MS m/z : 372 (M^+H).

参考例 35 : 7-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ヘプタノール

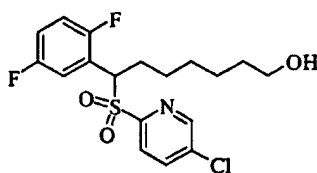


1-ブロモ-2,5-ジフルオロベンゼン (1.21 ml, 10.7 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液を -78°C にて攪拌し、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (8.50 ml, 13.4 mmol) を加えた。反応混合物を -78°C にて7-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)ヘプタノール (3.28 g, 8.90 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に加え、同温にて30分間攪拌した。反応混合物を室温まで昇温後、ジエチルエーテルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル

＝9：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（3.88 g, 8.04 mmol, 90 %）を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.04 (9H, m), 1.21-1.92 (10H, m), 3.64 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.97 (1H, t, J = 6.5 Hz), 6.86-7.00 (2H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.33-7.44 (6H, m), 7.62-7.70 (4H, m).

実施例 188: 7-[(5-クロロ-2-ピリジル)スルホニル]-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ヘプタノール



7-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ヘプタノール (1.04 g, 2.15 mmol) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.601 ml, 4.31 mmol)、次いで塩化メタンスルホニル (0.250 ml, 3.23 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、参考例32で得られた5-クロロ-2-ピリジンチオール (314 mg, 2.15 mmol)、次いで炭酸カリウム (357 mg, 2.59 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、0℃にて3-クロロ過安息香酸 (1.14 g, 4.31 mmol) を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

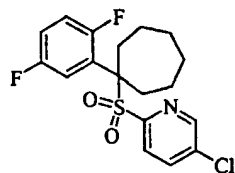
得られた残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、フッ化テトラブチル

アンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (3.23 ml, 3.23 mmol) を加え、室温にて8時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=7：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (595 mg, 1.47 mmol, 69 %) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.14-1.66 (8H, m), 2.03-2.17 (1H, m), 2.29-2.40 (1H, m), 3.60 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.06 (1H, dd, J = 11.6, 3.1 Hz), 6.84-6.91 (1H, m), 6.92-7.00 (1H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J = 8.3 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 2.2 Hz).

MS m/z: 404 (M⁺+H).

実施例 189: 5-クロロ-2-[[1-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロヘプチル]スルホニル]ピリジン



7-[(5-クロロ-2-ピリジル)スルホニル]-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ヘプタノール (436 mg, 1.08 mmol) のトルエン (8 ml) 溶液にシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (579 mg, 2.16 mmol) のトルエン (3 ml) 溶液を加えた後、16時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=9：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (79 mg, 0.20 mmol, 19 %) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.32-1.63 (6H, m), 1.82-1.94 (2H, m), 2.42-2.52 (2H, m), 2.79-2.90 (2H, m), 6.81-6.90 (1H, m), 6.97-7.07 (2H, m), 7.48

(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz), 8.65 (1H, dd, $J = 2.5$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2933, 2864, 1493, 1308, 1188, 1159, 1107, 1011.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$: C, 56.03; H, 4.70; Cl, 9.19; F, 9.85; N, 3.63; S, 8.31. Found: C, 55.92; H, 4.77; Cl, 9.23; F, 9.90; N, 3.67; S, 8.41.

MS m/z : 386 (M^+H).

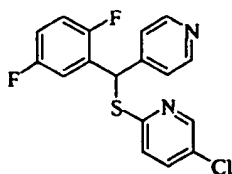
参考例 36 : 2, 5-ジフルオロフェニル-4-ピリジルメタノール



1-ブロモ-2, 5-ジフルオロベンゼン (1.08 ml, 9.60 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を -78°C にて攪拌し、 n -ブチルリチウムのヘキサン溶液 (7.32 ml, 11.5 mmol) を加えた。反応混合物を -78°C にて4-ピリジンカルボキシアルデヒド (0.764 ml, 8.00 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に加え、同温にて30分間攪拌した。反応混合物を室温まで昇温後、ジエチルエーテルを加え、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=7：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (1.15 g, 5.20 mmol, 65 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.25 (1H, br s), 6.09 (1H, s), 6.89-7.05 (2H, m), 7.14-7.23 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.44 (2H, d, $J = 5.4$ Hz).

実施例 190 : 5-クロロ-2-[(2, 5-ジフルオロフェニル-4-ピリジルメチル) チオ] ピリジン



2, 5-ジフルオロフェニル-4-ピリジルメタノール (221 mg, 1.00 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.279 ml, 2.00 mmol)、次いで塩化メタンスルホニル (0.116 ml, 1.50 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、参考例32で得られた5-クロロ-2-ピリジンチオール (145 mg, 1.00 mmol)、次いで炭酸カリウム (166 mg, 1.20 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=17：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (267 mg, 0.77 mmol, 77 %) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.52 (1H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 8.5, 0.7 Hz), 7.17-7.23 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.33 (1H, dd, J = 2.4, 0.7 Hz), 8.54 (2H, d, J = 6.1 Hz).

MS m/z: 349 (M⁺+H).

実施例191: 5-クロロ-2-[(2, 5-ジフルオロフェニル-4-ピリジルメチル) スルホニル] ピリジン



5-クロロ-2-[(2, 5-ジフルオロフェニル-4-ピリジルメチル) チ

オ] ピリジン (239 mg, 0.68 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に、0℃にてオキソン (カリウムペルオキソモノサルファートコンパウンド、 2KHSO_5 , KHSO_4 , K_2SO_4) (631 mg, 1.03 mmol) の水 (12 ml) 溶液を加えた。反応混合物を室温にて3日間攪拌した後、ジクロロメタンを加え飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取用高速液体クロマトグラフィー (水/アセトニトリル/ギ酸の混合溶媒系を使用) にて精製し、得られた固体をヘキサン/ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (67 mg, 0.18 mmol, 26 %) を白色粉末として得た。

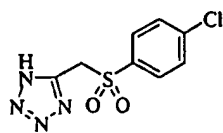
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.44 (1H, s), 6.96–7.08 (2H, m), 7.48 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.70–7.77 (1H, m), 7.79 (1H, dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.3, 0.7$ Hz), 8.61 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.67 (1H, dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 1591, 1493, 1329, 1161, 1107, 1014.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 53.62; H, 2.91; F, 9.98; N, 7.36; S, 8.42. Found: C, 53.55; H, 2.87; F, 10.10; N, 7.40; S, 8.55.

MS m/z : 381 (M^+H).

実施例 192: 5-(4-クロロベンゼンスルホニルメチル)-1H-テトラゾール



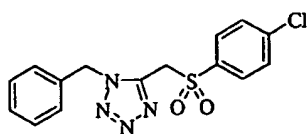
4-クロロフェニルスルホニルアセトニトリル (2.81 g, 13.0 mmol) 及びトリエチルアミン塩酸塩 (4.24 g, 65.2 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液にアジ化ナトリウム (10.8 g, 78.2 mmol) を加え80℃にて16時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルを加え飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液

を減圧濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (2.53 g, 9.78 mmol, 75 %) を白色固体として得た。

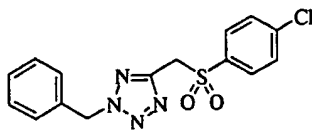
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 5.02 (2H, s), 7.62 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

MS m/z : 300 ($\text{M}^+ + \text{H} + \text{CH}_3\text{CN}$).

実施例 193: 1-ベンジル-5-(4-クロロベンゼンスルホニルメチル)-1H-テトラゾール (異性体 193-A) 及び 2-ベンジル-5-(4-クロロベンゼンスルホニルメチル)-2H-テトラゾール (異性体 193-B)



異性体 193-A



異性体 193-B

5-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)-1H-テトラゾール (837 mg, 3.24 mmol) とベンジルアルコール (0.335 ml, 3.24 mmol) のジクロロメタン/テトラヒドロフラン (1:1) (20 ml) 溶液に、氷冷下、トリフェニルホスフィン (849 mg, 3.24 mmol) を加え、次いで、アゾジカルボン酸ジエチル (0.510 ml, 3.24 mmol) を同温にて滴下した。反応混合物を室温にて16時間攪拌した後、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記異性体 193-A (406 mg, 1.16 mmol, 36 %) 及び標記異性体 193-B (317 mg, 0.91 mmol, 28 %) を白色固体として得た。

NOE (nuclear Overhauser effect, 核オーバーハウザー効果) 実験により、異性体 193-A および異性体 193-B の構造を決定した。

異性体 193-A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.46 (2H, s), 5.88 (2H, s), 7.22-7.43 (5H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

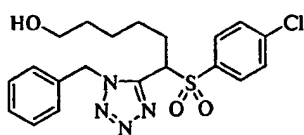
MS m/z : 349 ($M^+ + H$).

異性体 193-B

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.68 (2H, s), 5.72 (2H, s), 7.22-7.45 (5H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

MS m/z : 349 ($M^+ + H$).

実施例 194: 6-(1-ベンジル-1H-テトラゾール-5-イル)-6-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-ヘキサノール



1-ベンジル-5-(4-クロロベンゼンスルホニルメチル)-1H-テトラゾール (異性体 193-A) (174 mg, 0.50 mmol) と 5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-ペンタノール (146 mg, 0.60 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液にシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (161 mg, 0.60 mmol) を加えた後、8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=87:13 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。

得られた残渣をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (0.410 ml, 0.41 mmol) を加えた後、室温にて4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (115 mg, 0.26 mmol, 54 %) を無色油状物質として得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.54-0.67 (1H, m), 0.79-1.02 (3H, m), 1.08 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 1.19-1.32 (2H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.06-2.16 (1H,

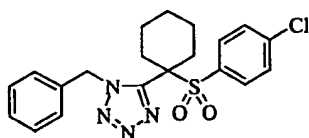
m), 3.43 (2H, q, $J = 5.9$ Hz), 4.21 (1H, dd, $J = 11.5, 3.4$ Hz), 5.72 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 6.04 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 7.21-7.28 (2H, m), 7.37-7.44 (3H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3402, 2935, 1581, 1456, 1321, 1151, 1084, 1012, 725.

MS m/z : 435 (M^+H).

FAB-MS: 435.1240 (Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 435.1258).

実施例 195: 1-ベンジル-5-[1-(4-クロロベンゼンスルホニル)シクロヘキシル]-1H-テトラゾール



6-(1-ベンジル-1H-テトラゾール-5-イル)-6-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-ヘキサノール (104 mg, 0.24 mmol) のトルエン (3 ml) 溶液にシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (128 mg, 0.48 mmol) のトルエン (2 ml) 溶液を加えた後、7時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=4：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサン/ジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (51 mg, 0.12 mmol, 51 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.45-0.93 (2H, m), 1.07-1.21 (1H, m), 1.31-1.50 (3H, m), 2.07-2.20 (2H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 6.13 (2H, s), 7.21 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.28-7.39 (5H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

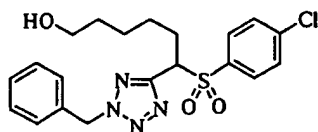
IR (ATR) cm^{-1} : 2941, 1574, 1460, 1392, 1302, 1282, 1142, 1080, 1011, 831.

MP: 154-155°C.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 57.62; H, 5.08; Cl, 8.50; N, 13.44. Found: C, 57.47; H, 5.07; Cl, 8.53; N, 13.45.

MS m/z : 417 (M^+H).

実施例 196: 6-(2-ベンジル-2H-テトラゾール-5-イル)-6-[(4-クロロフェニル) スルホニル]-1-ヘキサノール



実施例 193 で得られた 2-ベンジル-5-(4-クロロベンゼンスルホニルメチル)-2H-テトラゾール (異性体 193-B) (174 mg, 0.50 mmol) と 5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-ペンタノール (146 mg, 0.60 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液にシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (161 mg, 0.60 mmol) を加えた後、8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=17:3 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。

得られた残渣をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン (0.574 ml, 0.57 mmol) 溶液を加えた後、室温にて4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (155 mg, 0.36 mmol, 71 %) を無色油状物質として得た。

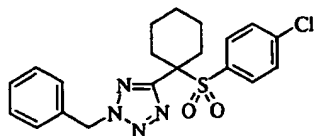
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.12-1.64 (7H, m), 2.22-2.34 (1H, m), 2.36-2.48 (1H, m), 3.56 (2H, br s), 4.21 (1H, dd, $J = 11.4, 3.8$ Hz), 5.69 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.73 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.28-7.48 (5H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3543, 2933, 1581, 1475, 1394, 1321, 1149, 1088, 1012, 723.

MS m/z : 435 (M^+H).

FAB-MS: 435.1252 (Calcd for $C_{20}H_{24}ClN_4O_3S$: 435.1258).

実施例 197: 2-ベンジル-5-[1-(4-クロロベンゼンスルホニル)シクロヘキシル]-2H-テトラゾール



6-(2-ベンジル-2H-テトラゾール-5-イル)-6-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-ヘキサノール (145 mg, 0.33 mmol) のトルエン (3 ml) 溶液にシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (179 mg, 0.67 mmol) のトルエン (3 ml) 溶液を加えた後、7時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=4：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサン/ジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (78 mg, 0.19 mmol, 56 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99-1.14 (2H, m), 1.21-1.36 (1H, m), 1.52-1.62 (1H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.69-2.76 (2H, m), 5.72 (2H, s), 7.07 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.34-7.47 (5H, m).

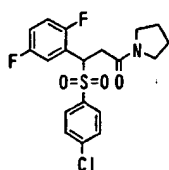
IR (ATR) cm^{-1} : 2939, 1579, 1477, 1396, 1317, 1144, 1084, 1012, 756.

MP: 133-134°C.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{21}ClN_4O_2S$: C, 57.62; H, 5.08; Cl, 8.50; N, 13.44. Found: C, 57.74; H, 5.14; Cl, 8.51; N, 13.37.

MS m/z : 417 ($M^+ + H$).

実施例 198: 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(1-ピロリジニル)-1-プロパノン



実施例 62 で得られた 3 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 3 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) プロピオン酸 (200 mg, 0.554 mmol) をジクロロメタン (6 ml) に溶解し塩化チオニル (162 1, 2.22 mmol) を加えた後、室温で 24 時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、得られた残渣をジクロロメタン (6 ml) に溶解し、ピロリジン (185 1, 2.22 mmol)、およびトリエチルアミン (309 1, 2.22 mmol) を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後、水、飽和塩化アンモニウム水溶液、および飽和食塩水で順じ洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を濃縮した。さらに得られた無色固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (192 mg, 0.463 mmol, 84%) を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80-1.90 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 3.06 (1H, dd, J = 16.4, 9.8 Hz), 3.28-3.57 (5H, m), 5.25 (1H, dd, J = 9.8, 3.7 Hz), 6.81 (1H, td, J = 9.1, 4.4 Hz), 6.91-6.98 (1H, m), 7.18 (1H, ddd, J = 8.6, 5.4, 3.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2949, 1633, 1583, 1495, 1442, 1396, 1346, 1308, 1277, 1211, 1147, 1014, 822, 769, 708, 615, 536, 472.

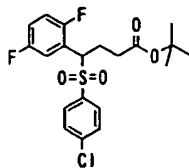
mp: 122-125 ° C.

MS m/z : 414 (M^+H).

FAB-MS: 414.0769 (Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$: 414.0742)

Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$: C, 55.14; H, 4.38; Cl, 8.57; F, 9.18; N, 3.38; S, 7.75. Found: C, 55.22; H, 4.50; Cl, 8.44; F, 9.00; N, 3.39; S, 7.78.

実施例 199 : 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)酪酸 t-ブチル



実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (101 mg, 0.333 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、アクリル酸 t-ブチル (146 μ l, 1.00 mmol)、および 1,8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセ-7-エン (151 μ l, 1.00 mmol) を加えた後、室温で 1 週間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 4:1 溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物 (142 mg, 0.329 mmol, 99%) を無色油状物質として得た。

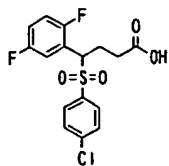
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (9H, s), 2.10-2.20 (1H, m), 2.23-2.35 (2H, m), 2.65-2.76 (1H, m), 4.67 (1H, dd, $J = 10.3, 4.4$ Hz), 6.85 (1H, t d, $J = 10.3, 4.4$ Hz), 6.96-7.03 (1H, m), 7.24 (1H, ddd, $J = 8.6, 5.4, 3.2$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2978, 1724, 1583, 1496, 1367, 1321, 1232, 1146, 1084, 1014, 829, 756, 710, 642, 629, 555, 471.

MS m/z : 431 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

FAB-MS: 431.0904 (Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}$: 431.0895)

実施例 200 : 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)酪酸



4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)酪酸 t-ブチル (1.25 g, 3.33 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 ml) にトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加えた後、室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた固体を酢酸エチルより再結晶し、標記化合物 (595 mg, 1.59 mmol, 48%) を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.32-2.50 (3H, m), 2.71-2.81 (1H, m), 4.68 (1H, dd, $J = 9.3, 4.9$ Hz), 6.86 (1H, td, $J = 9.3, 4.4$ Hz), 6.97-7.04 (1H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

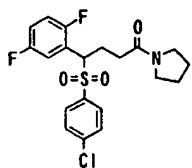
IR (ATR) cm^{-1} : 2942, 1710, 1571, 1495, 1427, 1327, 1240, 1151, 1084, 1012, 916, 831, 789, 752, 710, 636, 555, 528, 463, 417.

mp: 157-158 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 375 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 51.27; H, 3.50; Cl, 9.46; F, 10.14; S, 8.56. Found: C, 51.18; H, 3.47; Cl, 9.45; F, 10.32; S, 8.60.

実施例 201: 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(1-ピロリジニル)-1-ブタノン



4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)酪酸 (150 mg, 0.400 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (4 ml) にピロリジン (40.1 μl , 0.480 mmol)、トリエチルアミン (61.2 μl , 0.440 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (10.0 mg, 0.0820 mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (84.5 mg, 0.440 mmol) を加えた後、18時間室温で攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解

した後、飽和塩化アンモニウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:7 溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (97.0 mg, 0.227 mmol, 57%) を無色板状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.78-1.93 (4H, m), 2.20-2.43 (3H, m), 2.69-2.78 (1H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 3.25-3.30 (1H, m), 3.41 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.84 (1H, dd, $J = 8.5, 5.6$ Hz), 6.86 (1H, td, $J = 9.0, 4.6$ Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.24 (1H, ddd, $J = 8.8, 5.6, 3.4$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

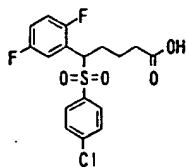
IR (ATR) cm^{-1} : 3072, 2973, 2875, 1635, 1496, 1444, 1421, 1317, 1234, 1173, 1146, 1082, 1011, 877, 760, 737, 619, 559, 509, 469.

mp: 134-135 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 428 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$: C, 56.14; H, 4.71; Cl, 8.29; F, 8.88; N, 3.27; S, 7.49. Found: C, 56.01; H, 4.68; Cl, 8.03; F, 8.64; N, 3.35; S, 7.63.

実施例 202: 5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-吉草酸



アルゴン雰囲気下、 -78°C において、実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (250 mg, 0.825 mmol) のジメトキシエタン溶液 (5 ml) に n -ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 578 μl , 0.908 mmol) を加えた。反応液を室温まで昇温した後、再度 -7

8℃に冷却した。4-ブロモ酪酸エチル (142 mg, 0.990 mmol) を反応液に加えた後、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を合し、次いで水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (4 ml) に溶解し、水酸化リチウム (19.8 mg, 0.825 mmol) 水溶液 (2 ml) を加えた後、室温で15時間攪拌した。1規定塩酸で酸性にした後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (139 mg, 0.357 mmol, 43%) を無色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.53-1.55 (2H, m), 2.12-2.23 (1H, m), 2.32-2.54 (3H, m), 4.52 (1H, dd, J = 11.5, 3.7 Hz), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz).

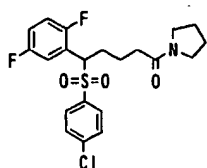
IR (ATR) cm⁻¹: 2945, 1693, 1585, 1495, 1427, 1323, 1296, 1238, 1211, 1153, 1086, 1012, 949, 829, 750, 708, 628, 542, 463.

mp: 151-152 °C.

MS m/z: 389 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₁₇H₁₅ClF₂O₄S: C, 52.51; H, 3.89; Cl, 9.12; F, 9.77; S, 8.25. Found: C, 52.36; H, 3.88; Cl, 9.14; F, 9.75; S, 8.37.

実施例 203: 5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(1-ピロリジニル)-1-ペンタノン



アルゴン雰囲気下、-15℃において、5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-吉草酸 (130 mg, 0.334 mmol)

1) のテトラヒドロフラン溶液 (4 ml) にN-メチルモルホリン (38.5 l, 0.351 mmol)、およびクロロ蟻酸イソブチル (45.8 l, 0.351 mmol) を加えた後、-15 °C で5分間攪拌した。反応液にピロリジン (33.5 l, 0.401 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:2 溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (128 mg, 0.290 mmol, 87%) を無色針状結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.52-1.66 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 2.15-2.34 (3H, m), 2.41-2.50 (1H, m), 3.34 (2H, td, J = 6.8, 2.4 Hz), 3.41 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 11.7, 2.9 Hz), 6.81 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.93-7.00 (1H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.5 Hz).

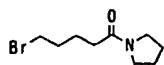
IR (ATR) cm⁻¹: 2941, 2883, 1635, 1583, 1496, 1441, 1315, 1277, 1244, 1215, 1180, 1146, 1082, 1038, 1014, 829, 787, 752, 710, 631, 548, 519, 480, 440.

mp: 125-126 °C.

MS m/z: 442 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₂₁H₂₂ClF₂NO₃S: C, 57.07; H, 5.02; Cl, 8.02; F, 8.60; N, 3.17; S, 7.26. Found: C, 57.04; H, 5.13; Cl, 8.03; F, 8.64; N, 3.29; S, 7.39.

参考例 37: 5-ブromo-1-(1-ピロリジニル)-1-ペンタノン



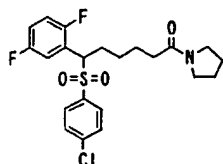
アルゴン雰囲気下、-15 °Cにおいて、6-ブromo吉草酸 (1.00 g, 5.52 mmol)

のテトラヒドロフラン溶液 (35 ml) にN-メチルモルホリン (606 l, 5.52 mmol)、およびクロロ蟻酸イソブチル (757 l, 5.80 mmol) を加えた後、-15 °C で5分間攪拌した。反応液にピロリジン (484 l, 5.80 mmol) を加え、-15 °C で5分間、さらに室温で1時間攪拌した。反応液に氷水を加えた後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:2溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物 (1.18 g, 5.04 mmol, 91%) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.77-2.00 (8H, m), 2.29 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.39-3.48 (6H, m).

MS m/z: 234 (M⁺+H).

実施例 204: 6-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-6-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ヘキサノン



アルゴン雰囲気下、-78 °Cにおいて、実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (303 mg, 1.00 mmol)のジメトキシエタン溶液 (6 ml) にn-ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 701 l, 1.10 mmol) を加えた。反応液を室温まで昇温した後、再度-78 °Cに冷却した。5-ブロモ-1-(1-ピロリジニル)-1-ペンタノン (281 mg, 1.20 mmol) を反応液に加えた後、室温で20時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ジクロロメタンで希釈した。得られた溶液を水、および飽和食塩水で順に洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:2溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標

記化合物 (385 mg, 0.844 mmol, 84%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.37 (2H, m), 1.58-1.75 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.07-2.16 (1H, m), 2.20 (2H, td, $J = 7.6, 3.2$ Hz), 2.41-2.50 (1H, m), 3.35 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.43 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.50-4.56 (1H, m), 6.83 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.24 (1H, ddd, $J = 8.8, 5.4, 3.2$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

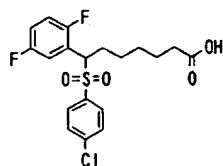
IR (ATR) cm^{-1} : 2952, 1626, 1493, 1441, 1321, 1232, 1149, 1086, 1014, 820, 768, 631, 528, 469.

mp: 135-136 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 456 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$: C, 57.95; H, 5.31; Cl, 7.78; F, 8.33; N, 3.07; S, 7.03. Found: C, 57.73; H, 5.20; Cl, 7.76; F, 8.31; N, 3.13; S, 7.14.

実施例 205: 7-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-7-(2,5-ジフルオロフェニル)ヘプタン酸



アルゴン雰囲気下、 -78°C において、実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (1.00 g, 3.30 mmol) のジメトキシエタン溶液 (20 ml) に n -ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 2.31 ml, 3.63 mmol) を加えた。反応液を室温まで昇温した後、再度 -78°C に冷却した。6-ブロモヘキサン酸エチル (706 mg, 3.96 mmol) を反応液に加えた後、室温で18時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃

縮し、エステル体を粗製物として得た。得られたエステル体をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、水酸化リチウム (96.0 mg, 4.00 mmol) 水溶液 (6 ml) を加えた後、室温で18時間攪拌した。1規定塩酸で酸性にした後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (931 mg, 2.23 mmol, 68%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22-1.90 (7H, m), 2.30 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.40-2.48 (1H, m), 4.51 (1H, dd, $J = 11.7, 2.9$ Hz), 6.83 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

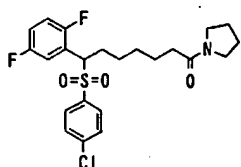
IR (ATR) cm^{-1} : 3487, 2941, 2860, 1728, 1496, 1414, 1321, 1217, 1176, 1149, 1086, 1014, 818, 787, 756, 633, 536, 478.

mp: 72-76 °C

MS m/z : 417 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 53.59; H, 4.73; Cl, 8.32; F, 8.92; S, 7.53. Found: C, 53.83; H, 4.67; Cl, 8.39; F, 8.94; S, 7.72.

実施例 206: 7-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-7-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(1-ピロリジニル)-1-ヘプタノン



アルゴン雰囲気下、-15 °Cにおいて、7-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-7-(2,5-ジフルオロフェニル)ヘプタン酸 (195 mg, 0.468 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) にN-メチルモルホリン (53.9 μl , 0.491 mmol)、およびクロロ蟻酸イソブチル (64.1 μl , 0.491 mmol) を加えた後、-15 °Cで5分間攪拌した。反応液にピロリジン (46.9 μl , 0.562 mmol) を加え、

室温で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:7溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (171 mg, 0.364 mmol, 78%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21-1.43 (4H, m), 1.54-1.67 (2H, m), 1.80-1.98 (4H, m), 2.03-2.15 (1H, m), 2.19 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.38-2.46 (1H, m), 3.36 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.44 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 11.5, 2.9$ Hz), 6.83 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.23 (1H, ddd, $J = 8.8, 5.4, 3.2$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

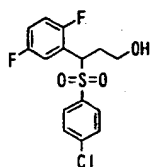
IR (ATR) cm^{-1} : 2960, 1630, 1583, 1496, 1442, 1315, 1228, 1196, 1149, 1086, 1011, 872, 841, 822, 787, 756, 633, 536, 467.

mp: 106-106 °C

MS m/z : 470 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$: C, 58.78; H, 5.58; Cl, 7.54; F, 8.08; N, 2.98; S, 6.82. Found: C, 58.53; H, 5.49; Cl, 7.66; F, 8.19; N, 3.06; S, 8.82.

実施例 207 : 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-プロパノール



方法 1 : 0°Cにおいて、実施例 25 で得られた 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピオン酸エチル (1.31 g,

3.37 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に水素化リチウムアルミニウム (1.0 M テトラヒドロフラン溶液、6.74 ml, 6.74 mmol) を滴下した後、室温で3時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、室温で15時間攪拌した。析出した固体をろ別後、得られた溶液をエーテルで希釈し、次いで飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (397 mg, 1.14 mmol, 34%) を無色固体として得た。

方法2：アルゴン雰囲気下、-78℃において、実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (2.00 g, 6.60 mmol) のジメトキシエタン溶液 (50 ml) にn-ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液、4.62 ml, 7.26 mmol) を加えた。反応溶液を室温まで昇温し、15分間攪拌した。次いで、反応溶液を-78℃に冷却し、t-ブチル (2-ヨードエチルオキシ) ジメチルシラン (2.08 g, 7.26 mmol) のジメトキシエタン溶液 (5 ml) を加えた後、室温で15時間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、エーテルで抽出した。抽出液を合し、次いで、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をショートシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 7:1) に付し、高極性不純物を除去した。得られた油状物をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解した後、フッ化テトラブチルアンモニウム (1 M テトラヒドロフラン溶液、14.5 ml, 14.5 mmol) を加えた。反応液を2日間攪拌した後、溶媒を留去した。得られた残渣をジクロロメタンに溶解後、1規定塩酸、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物 (2.07 g, 5.82 mmol, 88%) を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.27 (1H, ddd, J = 19.3, 10.3, 5.1 Hz), 2.72 (1H, ddd, J = 19.3, 9.0, 3.9 Hz), 3.48 (1H, td, J = 10.5, 4.4 Hz), 3.85 (1H, td,

$J = 10.5, 5.1 \text{ Hz}$), $4.85 \text{ (1H, dd, } J = 10.3, 3.9 \text{ Hz)}$, $6.84 \text{ (1H, td, } J = 9.0, 4.4 \text{ Hz)}$, $6.95\text{--}7.02 \text{ (1H, m)}$, $7.23\text{--}7.27 \text{ (1H, m)}$, $7.31 \text{ (2H, d, } J = 8.5 \text{ Hz)}$, $7.55 \text{ (2H, d, } J = 8.5 \text{ Hz)}$.

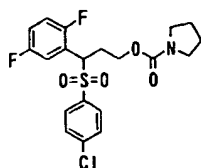
IR (ATR) cm^{-1} : 3519, 3043, 2964, 2922, 2875, 1576, 1495, 1427, 1396, 1308, 1186, 1147, 1084, 1036, 957, 895, 818, 786, 752, 708, 625, 521, 467.

mp: $147\text{--}149^\circ \text{C}$.

MS m/z : 347 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 51.95; H, 3.78; Cl, 10.22; F, 10.96; S, 9.25. Found: C, 51.89; H, 3.75; Cl, 10.15; F, 10.90; S, 9.36.

実施例 208: 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル=1-ピロリジンカルボキシレート



3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-プロパノール (150 mg, 0.432 mmol) をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (63.2 ml, 0.454 mmol)、およびクロロ蟻酸 4-ニトロフェニル (91.7 mg, 0.454 mmol) を加えた後、室温で20時間攪拌した。次いで、反応液にピロリジン (43.2 ml, 0.518 mmol)、およびトリエチルアミン (72.1 ml, 0.518 mmol) を加えた後、室温で18時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル = 3:2溶出部より得た分画を濃縮した。さらに得られた無色固体をヘキサンより再結晶し、標記化合物 (84.0 mg, 0.189 mmol, 44%) を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.77–1.88 (4H, m), 2.37–2.47 (1H, m), 2.75–3.84 (1H, m), 3.09–3.20 (2H, m), 3.28–3.34 (2H, m), 3.89 (1H, ddd, $J = 11$).

3, 8.3, 4.4 Hz), 4.22 (1H, dt, $J = 11.3, 5.6$ Hz), 4.70 (1H, dd, $J = 11.3, 3.6$ Hz), 6.83 (1H, td, $J = 9.1, 4.4$ Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

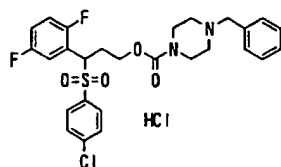
IR (ATR) cm^{-1} : 2974, 2879, 1685, 1585, 1496, 1427, 1373, 1306, 1178, 1149, 1091, 816, 766, 754, 710, 631, 553, 523, 467, 444.

mp: 109-110 °C.

MS m/z : 444 ($M^+ + H$).

Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}$: C, 54.12; H, 4.54; Cl, 7.99; F, 8.56; N, 3.16; S, 7.37. Found: C, 53.93; H, 4.49; Cl, 8.00; F, 8.50; N, 3.22; S, 7.37.

実施例 209 : 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル=4-ベンジル-1-ピペラジんカルボキシレート塩酸塩



実施例 207 で得られた 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-プロパノール (150 mg, 0.432 mmol) をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (63.2 μl , 0.454 mmol)、およびクロロ蟻酸 4-ニトロフェニル (91.7 mg, 0.454 mmol) を加えた後、室温で 18 時間攪拌した。次いで、反応液に N-ベンジルピペラジン (90.3 μl , 0.518 mmol)、およびトリエチルアミン (72.1 μl , 0.518 mmol) を加えた後、室温で 24 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を濃縮した。得られた無色固体をエタノールに溶解後、1 規定塩酸 (0.5 ml) を

加えた後、濃縮乾固した。得られた固体をエタノールより再結晶し、標記化合物 (132 mg, 0.226 mmol, 52%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.35-2.45 (1H, br m), 2.56-2.72 (2H, br m), 2.79-2.88 (1H, m), 3.28-3.40 (2H, m), 3.63-4.28 (8H, m), 4.60 (1H, dd, $J = 10.8, 3.9$ Hz), 6.82 (1H, td, $J = 9.1, 4.4$ Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.18-7.26 (1H, br m), 7.39 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.45-7.53 (5H, m), 7.58-7.64 (2H, br).

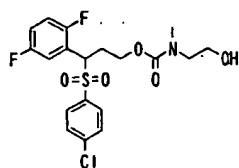
IR (ATR) cm^{-1} : 2958, 2708, 2675, 1701, 1583, 1495, 1423, 1321, 1255, 1217, 1153, 1142, 1092, 951, 827, 752, 700, 627, 555, 525, 468.

mp: 184-189 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 549 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S HCl}$: C, 55.39; H, 4.82; Cl, 12.11; F, 6.49; N, 4.78; S, 5.48. Found: C, 55.11; H, 4.80; Cl, 11.92; F, 6.36; N, 4.85; S, 5.54.

実施例 210: 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバメート



実施例 207 で得られた 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-プロパノール (150 mg, 0.432 mmol) をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (63.2 μl , 0.454 mmol)、およびクロロ蟻酸4-ニトロフェニル (91.7 mg, 0.454 mmol) を加えた後、室温で20時間攪拌した。次いで、反応液にN-メチルエタノールアミン (41.6 μl , 0.518 mmol)、およびトリエチルアミン (72.1 μl , 0.518 mmol) を加えた後、室温

で24時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:2溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物 (136 mg, 0.304 mmol, 70%) を無色油状物質として得た。

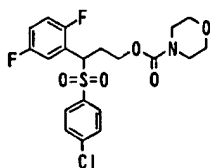
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.33-2.48 (1H, br m), 2.77-2.97 (4H, m), 3.27-3.43 (2H, br m), 3.68-3.78 (2H, br s), 3.87-3.98 (1H, br m), 4.19-4.30 (1H, br m), 4.65-4.77 (1H, br m), 6.84 (1H, td, $J = 9.1, 4.4$ Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3423, 2943, 1685, 1583, 1495, 1317, 1279, 1215, 1147, 1080, 1012, 827, 754, 708, 627, 555, 467.

MS m/z : 448 (M^+H).

EI-MS: 447.0699 (Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{NO}_5\text{S}$: 447.0719)

実施例 2 1 1 : 3 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 3 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) プロピル = 4 - モルホリンカルボキシレート



実施例 2 0 7 で得られた 3 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 3 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - プロパノール (150 mg, 0.432 mmol) をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (63.2 μl , 0.454 mmol)、およびクロロ蟻酸 4 - ニトロフェニル (91.7 mg, 0.454 mmol) を加えた後、室温で20時間攪拌した。次いで、反応液にモルホリン (45.1 μl , 0.518 mmol)、およびトリエチルアミン (72.1 μl , 0.518 mmol) を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順じ洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチ

ル = 3:2溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (123 mg, 0.267 mmol, 62%) を無色針状結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.39-2.48 (1H, m), 2.79-2.88 (1H, m), 3.19-3.47 (4H, br), 3.52-3.70 (4H, br s), 3.97 (1H, ddd, J = 11.2, 8.3, 5.1 Hz), 4.23 (1H, dt, J = 11.2, 5.6 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 11.2, 3.4 Hz), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.6 Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz).

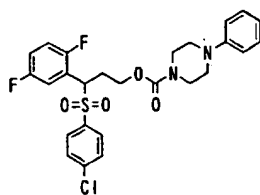
IR (ATR) cm⁻¹: 3086, 2864, 1684, 1576, 1498, 1469, 1427, 1311, 1281, 1240, 1221, 1178, 1142, 1080, 837, 773, 752, 710, 633, 557, 528, 471.

mp: 140-141 °C.

MS m/z: 460 (M⁺H).

Anal. calcd for C₂₀H₂₀ClF₂NO₅S: C, 52.23; H, 4.38; Cl, 7.71; F, 8.26; N, 3.05; S, 6.97. Found: C, 51.95; H, 4.29; Cl, 7.80; F, 8.32; N, 3.12; S, 7.12.

実施例 212: 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル-4-フェニル-1-ピペラジンカルボキシレート



実施例 207 で得られた 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-プロパノール (150 mg, 0.432 mmol) をジクロロメタン (6 ml) に溶解し、トリエチルアミン (63.2 μl, 0.454 mmol)、およびクロロ蟻酸 4-ニトロフェニル (91.7 mg, 0.454 mmol) を加えた後、室温で 18 時間攪拌した。次いで、反応液に N-フェニルピペラジン (79.1 μl, 0.5

18 mmol)、およびトリエチルアミン (72.1 ml, 0.518 mmol) を加えた後、室温で4時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順じ洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 4:1溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (158 mg, 0.295 mmol, 68%) を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.40-2.50 (1H, m), 2.80-2.89 (1H, m), 3.00-3.15 (4H, br s), 3.37-3.65 (4H, m), 3.98 (1H, ddd, $J = 11.2, 8.3, 5.1$ Hz), 4.24 (1H, dt, $J = 11.2, 5.6$ Hz), 4.67 (1H, dd, $J = 11.2, 3.9$ Hz), 6.84 (1H, td, $J = 9.0, 4.6$ Hz), 6.89-6.93 (3H, m), 6.95-7.03 (1H, m), 7.23-7.32 (3H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

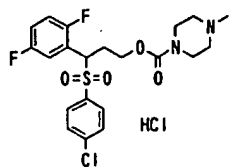
IR (ATR) cm^{-1} : 2829, 1687, 1599, 1581, 1495, 1437, 1321, 1223, 1151, 1130, 1084, 1001, 930, 814, 758, 692, 634, 552, 469.

mp: 127-129 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 535 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 58.37; H, 4.71; Cl, 6.63; F, 7.10; N, 5.24; S, 5.99. Found: C, 58.28; H, 4.86; Cl, 6.56; F, 7.17; N, 5.30; S, 6.13.

実施例 213: 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル-4-メチル-1-ピペラジンカルボキシレート塩
酸塩



実施例 207 で得られた 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-

(2, 5-ジフルオロフェニル)-1-プロパノール (150 mg, 0.432 mmol) をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (63.2 l, 0.454 mmol)、およびクロロ蟻酸 4-ニトロフェニル (91.7 mg, 0.454 mmol) を加えた後、室温で18時間攪拌した。次いで、反応液にN-メチルピペラジン (57.4 l, 0.518 mmol)、およびトリエチルアミン (72.1 l, 0.518 mmol) を加えた後、室温で24時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順じ洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 30:1 溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体をエタノールに溶解し1規定塩酸-エタノール (2 ml) を加えた後、濃縮乾固した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 (96.9 mg, 0.189 mmol, 44%) を淡黄色固体として得た。

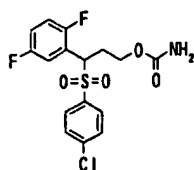
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.37-2.47 (1H, m), 2.60-2.92 (8H, m), 3.20-4.30 (6H, m), 4.62 (1H, dd, $J = 10.0, 3.4$ Hz), 6.85 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.98-7.05 (1H, m), 7.19-7.28 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2387, 1699, 1583, 1496, 1473, 1425, 1317, 1255, 1232, 1176, 1149, 1084, 978, 829, 758, 710, 629, 555, 467.

MS m/z : 473 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 49.08; H, 4.81; Cl, 13.80; F, 7.39; N, 5.45; S, 6.24. Found: C, 49.03; H, 5.01; Cl, 13.31; F, 7.31; N, 5.54; S, 6.28.

実施例 214: 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2, 5-ジフルオロフェニル)プロピル=カルバメート



実施例 207 で得られた 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-プロパノール (200 mg, 0.576 mmol) をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (84.2 μ l, 0.605 mmol)、およびクロロ蟻酸 4-ニトロフェニル (122 mg, 0.605 mmol) を加えた後、室温で 18 時間攪拌した。反応液に濃アンモニア水 (2.5 ml) を加えた後、室温で 3 時間激しく攪拌した。水層を分離後、得られた有機層を水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (156 mg, 0.353 mmol, 61%) を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.34-2.44 (1H, m), 2.77-2.86 (1H, m), 3.89 (1H, ddd, $J = 11.0, 9.0, 5.1$ Hz), 4.19 (1H, dt, $J = 11.0, 5.6$ Hz), 4.53 (2H, br s), 4.69 (1H, dd, $J = 11.0, 3.9$ Hz), 6.84 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.24 (1H, ddd, $J = 8.8, 5.4, 3.2$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3452, 3263, 1734, 1606, 1493, 1396, 1313, 1230, 1144, 1080, 1051, 957, 829, 795, 752, 623, 553, 465.

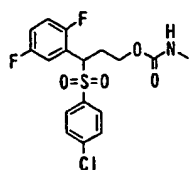
mp: 139-140 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 390 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}$: C, 49.30; H, 3.62; Cl, 9.10; F, 9.75; N, 3.59; S, 8.23. Found: C, 49.13; H, 3.53; Cl, 9.19; F, 9.86; N, 3.68; S, 8.35.

実施例 215 : 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジ

フルオロフェニル) プロピル=N-メチルカルバメート



実施例 207 で得られた 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-プロパノール (200 mg, 0.576 mmol) をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (84.2 μ l, 0.605 mmol)、およびクロロ蟻酸 4-ニトロフェニル (122 mg, 0.605 mmol) を加えた後、室温で 15 時間攪拌した。次いで、反応液にメチルアミン (2.00 M テトラヒドロフラン溶液、2.0 ml, 4.00 mmol) を加えた後、室温で 24 時間攪拌した。さらに、反応液にメチルアミン (2.00 M テトラヒドロフラン溶液、3.0 ml, 4.00 mmol) を加えた後、室温で 5 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:2 溶出部より得た分画を濃縮した。さらに、高速液体クロマトグラフィー (水／アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒系を使用) にて精製し、標記化合物 (62.1 mg, 0.154 mmol, 27%) を無色油状物質として得た。

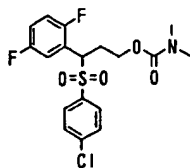
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.32–2.45 (1H, m), 2.60–2.85 (4H, m), 3.83–3.90 (1H, m), 4.19 (1H, dt, $J = 11.0, 5.4$ Hz), 4.49 (1H, br s), 4.68 (1H, m), 6.84 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.96–7.02 (1H, m), 7.20–7.26 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3403, 1709, 1527, 1496, 1477, 1317, 1248, 1147, 1086, 1012, 827, 754, 629, 555, 467.

MS m/z : 404 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

FAB-MS: 404.0551 (calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}$: 404.0535)

実施例 216 : 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル=N,N-ジメチルカルバメート



実施例 207 で得られた 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-プロパノール (200 mg, 0.576 mmol) をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (84.2 μ l, 0.605 mmol)、およびクロロ蟻酸 4-ニトロフェニル (122 mg, 0.605 mmol) を加えた後、室温で 6 時間攪拌した。反応液に 50% ジメチルアミン水溶液 (2 ml) を加えた後、室温で 15 時間攪拌した。さらに、50% ジメチルアミン水溶液 (1 ml) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後、1 規定水酸化カリウム、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:2 溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物 (151 mg, 0.362 mmol, 63%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.38-2.46 (1H, m), 2.70-2.88 (7H, m), 3.89 (1H, ddd, $J = 11.2, 8.3, 4.9$ Hz), 4.21 (1H, dt, $J = 11.2, 5.6$ Hz), 4.69 (1H, dd, $J = 11.2, 3.9$ Hz), 6.83 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.23 (1H, ddd, $J = 8.8, 5.4, 3.4$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

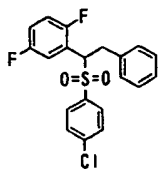
IR (ATR) cm^{-1} : 2943, 1697, 1583, 1495, 1402, 1319, 1279, 1223, 1180, 1147, 1082, 1012, 829, 754, 710, 623, 555, 525, 467.

MS m/z : 418 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

FAB-MS: 418.0692 (calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}$: 418.0691)

実施例 217 : 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-フェニル]

ルエチル] - 1, 4-ジフルオロベンゼン



アルゴン雰囲気下、 -78°C において、実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (202 mg, 0.667 mmol) のジメトキシエタン溶液 (50 ml) にn-ブチルリチウム (1.60 Mヘキサン溶液, 459 μl , 0.734 mmol) を加えた後、室温まで昇温した。反応溶液を -78°C に冷却し、ベンジルブロミド (87.2 μl , 0.734 mmol) を滴下した後、室温まで昇温しながら15時間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 6:1溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (125 mg, 0.318 mmol, 48%) を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.32 (1H, dd, $J = 13.9, 11.7$ Hz), 3.84 (1H, dd, $J = 13.9, 3.4$ Hz), 4.81 (1H, dd, $J = 11.7, 3.4$ Hz), 6.69 (1H, td, $J = 9.3, 4.4$ Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.12-7.20 (3H, m), 7.38-7.43 (3H, m), 7.57 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 1574, 1493, 1303, 1279, 1219, 1144, 1083, 1011, 879, 825, 785, 742, 698, 633, 555, 526, 467.

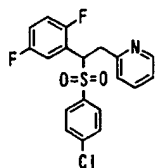
mp: 160-161 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 393 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$: C, 61.15; H, 3.85; Cl, 9.02; F, 9.67; S, 8.16. Found: C, 61.07; H, 3.87; Cl, 8.95; F, 9.95; S, 8.30.

実施例218: 2-[(2-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-(2,

5-ジフルオロフェニル) エチル] ピリジン



アルゴン雰囲気下、実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (150 mg, 0.495 mmol)、および2-ピリジルメタノール (95.5 ml, 0.990 mmol) をトルエン (5 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (239 mg, 0.990 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、18時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (96.6 mg, 0.245 mmol, 49%) を無色針状結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.49 (1H, dd, J = 14.7, 10.7 Hz), 3.95 (1H, dd, J = 14.7, 4.6 Hz), 5.37 (1H, dd, J = 11.0, 4.2 Hz), 6.73 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.86-6.94 (1H, m), 7.03-7.07 (2H, m), 7.33 (1H, ddd, J = 8.8, 5.4, 3.2 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.49 (1H, td, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.41 (1H, d, J = 4.4 Hz).

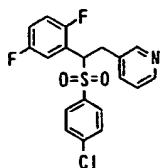
IR (ATR) cm⁻¹: 3041, 1585, 1496, 1433, 1321, 1277, 1149, 1086, 910, 825, 779, 746, 644, 536, 461, 436.

mp: 105-107 °C.

MS m/z: 394 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₁₉H₁₄ClF₂NO₂S: C, 57.94; H, 3.58; Cl, 9.00; F, 9.65; N, 3.56; S, 8.14. Found: C, 57.85; H, 3.59; Cl, 8.97; F, 9.52; N, 3.69; S, 8.28.

実施例219: 3-[(2-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル]ピリジン



アルゴン雰囲気下、実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (120 mg, 0.396 mmol)、および3-ピリジルメタノール (50.1 μ l, 0.515 mmol) をトルエン (4 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (124 mg, 0.515 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、18時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:7溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (90.3 mg, 0.229 mmol, 58%) を無色柱状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.35 (1H, dd, $J = 14.4, 11.7$ Hz), 3.85 (1H, dd, $J = 14.4, 3.9$ Hz), 4.77 (1H, dd, $J = 11.7, 3.2$ Hz), 6.71 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.90-6.97 (1H, m), 7.13 (1H, dd, $J = 8.1, 4.9$ Hz), 7.37-7.45 (4H, m), 7.57 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.41 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3078, 1577, 1495, 1427, 1313, 1279, 1217, 1144, 1082, 1012, 823, 775, 752, 706, 646, 557, 532, 464.

mp: 162-163 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 394 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$: C, 57.94; H, 3.58; Cl, 9.00; F, 9.65; N, 3.56; S, 8.14. Found: C, 57.80; H, 3.51; Cl, 9.06; F, 9.53; N, 3.71; S, 8.22.

実施例220: 4-[2-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル]ピリジン



アルゴン雰囲気下、実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (200 mg, 0.660 mmol)、および 4-ピリジルメタノール (144 mg, 1.32 mmol) をトルエン (6 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (318 mg, 1.32 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、15 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:2 溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチルより再結晶し、標記化合物 (81.4 mg, 0.207 mmol, 31%) を無色針状結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.34 (1H, dd, J = 14.2, 12.0 Hz), 3.84 (1H, dd, J = 14.2, 3.4 Hz), 4.81 (1H, dd, J = 12.0, 3.4 Hz), 6.72 (1H, td, J = 9.0, 4.6 Hz), 6.91-6.96 (1H, m), 6.97 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.42 (2H, d, J = 4.4, 1.5 Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 1597, 1493, 1417, 1301, 1277, 1219, 1174, 1144, 1082, 1012, 985, 883, 850, 808, 754, 706, 631, 606, 557, 524, 469.

mp: 129 °C.

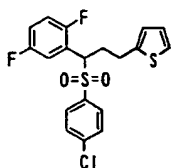
MS m/z: 394 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₁₉H₁₄ClF₂NO₂S: C, 57.94; H, 3.58; Cl, 9.00; F, 9.65;

N, 3.56; S, 8.14. Found: C, 57.67; H, 3.45; Cl, 9.00; F, 9.78; N, 3.64;

S, 8.31.

実施例 221: 2-[3-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル]チオフェン



アルゴン雰囲気下、実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (100 mg, 0.330 mmol)、および 2-(2-チエニル)エタノール (144 mg, 1.32 mmol) をトルエン (3 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (159 mg, 0.660 mmol) を加えた後、窒素雰囲気下、15 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 12:1 溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物 (90.0 mg, 0.218 mmol, 53%) を無色油状物質として得た。

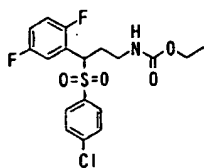
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.42-2.52 (1H, m), 2.68-2.83 (2H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 4.54 (1H, dd, J = 11.2, 2.4 Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.86 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 5.1, 3.4 Hz), 6.97-7.05 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J = 5.1, 1.2 Hz), 7.24-7.29 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.5 Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 3086, 1583, 1495, 1425, 1394, 1317, 1277, 1147, 1084, 1012, 827, 754, 694, 627, 555, 465.

MS m/z: 413 (M⁺+H).

FAB-MS: 413.0251 (Calcd for C₁₉H₁₆ClF₂O₂S: 413.0248).

実施例 222: N-[3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル]カルバミン酸エチル



窒素雰囲気下、0 °C において、実施例 200 で得られた 4-[(4-クロロフ

エニル) スルホニル] - 4 - (2, 5-ジフルオロフェニル) 酪酸 (200 mg, 0.533 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) にトリエチルアミン (81.5 μ l, 0.586 mmol)、およびジフェニルリン酸アジド (126 μ l, 0.586 mmol) を加え、0 $^{\circ}$ Cで2時間攪拌した。反応液を3時間過熱還流後、室温に冷却しエタノール (2 ml) を加えた後、さらに2時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をジクロロメタンに溶解後、飽和炭酸水素カリウム、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン: 酢酸エチル = 1:3溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (129 mg, 0.309 mmol, 58%) を白色固体として得た。

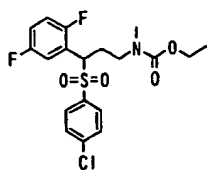
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.24-2.36 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 3.10-3.33 (2H, m), 4.06 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.60 (1H, dd, $J = 11.0, 4.6$ Hz), 4.70 (1H, br s), 6.83 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3394, 1691, 1576, 1525, 1496, 1396, 1304, 1281, 1250, 1225, 1149, 1086, 1028, 1012, 974, 885, 829, 791, 766, 752, 629, 553, 465.
mp: 121-122 $^{\circ}$ C.

MS m/z : 418 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}$: C, 51.74; H, 4.34; Cl, 8.48; F, 9.09; N, 3.35; S, 7.67. Found: C, 51.49; H, 4.43; Cl, 8.55; F, 9.13; N, 3.61; S, 7.75.

実施例 223: N-[3-[(4-クロロフェニル) スルホニル] - 3 - (2, 5-ジフルオロフェニル) プロピル] - N-メチルカルバミン酸エチル



N-[3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル]カルバミン酸エチル (100 mg, 0.239 mmol) をテトラヒドロフラン (4 ml) に溶解し水素化ナトリウム (60% dispersion in mineral oil, 11.5 mg, 0.287 mmol) を加えた後、3時間室温で攪拌した。反応液にヨードメタン (17.8 ml, 0.287 mmol) を加え、室温で15時間攪拌した。さらに、水素化ナトリウム (60% dispersion in mineral oil, 5.00 mg, 0.125 mmol)、およびヨードメタン (10.0 ml, 0.161 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水 (5 ml) を加えた後、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:1 溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物 (83.2 mg, 0.193 mmol, 81%) を無色油状物質として得た。

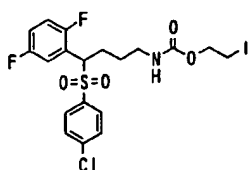
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.11-1.27 (3H, br m), 2.20-2.35 (1H, br m), 2.68-2.90 (4H, m), 3.18-3.35 (2H, m), 3.93-4.12 (2H, br m), 4.51 (1H, br s), 6.82 (1H, td, $J = 9.0, 4.6$ Hz), 6.96-7.04 (1H, br m), 7.21-7.27 (1H, br m), 7.38 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2983, 1693, 1583, 1495, 1319, 1182, 1147, 1084, 1012, 883, 827, 754, 710, 629, 555, 467.

MS m/z : 432 (M^+H).

FAB-MS: 432.0838 (calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}$: 432.0848)

実施例 224: N-[4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブチル]カルバミン酸2-ヨードエチル



窒素雰囲気下、0℃において実施例202で得られた5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)吉草酸(400 mg, 1.03 mmol)のトルエン溶液(5 ml)溶液にトリエチルアミン(157 l, 1.13 mmol)、およびジフェニルリン酸アジド(243 l, 1.13 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を3時間過熱還流後、室温に冷却し2-ヨードエタノール(160 l, 2.06 mmol)を加えた後、さらに1.5時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:1溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物(300 mg, 0.538 mmol, 52%)を無色針状結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.44-1.60 (2H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 2.44-2.55 (1H, m), 3.19 (2H, q, J = 6.4 Hz), 3.28 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.29 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.57 (1H, br m), 4.76 (1H, br s), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz).

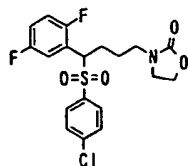
IR (ATR) cm⁻¹: 3406, 1722, 1585, 1516, 1493, 1306, 1238, 1147, 1009, 872, 822, 781, 752, 708, 627, 546, 525, 463.

mp: 100-101℃

MS m/z: 558 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₁₉H₁₉ClF₂INO₄S: C, 40.91; H, 3.43; Cl, 6.36; F, 6.81; N, 2.51; S, 5.75. Found: C, 40.79; H, 3.40; Cl, 6.41; F, 6.96; N, 2.61; S, 5.85.

実施例 225 : 3- [4- [(4-クロロフェニル) スルホニル] -4- (2, 5-ジフルオロフェニル) ブチル] -2-オキサゾリジノン



窒素雰囲気下、0℃においてN- [4- [(4-クロロフェニル) スルホニル] -4- (2, 5-ジフルオロフェニル) ブチル] カルバミン酸2-ヨードエチル (158 mg, 0.283 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) に水素化ナトリウム (60% dispersion in mineral oil, 13.6 mg, 0.340 mmol) を加えた後、室温で18時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:2溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (52.1 mg, 0.121 mmol, 43%) を無色針状結晶として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.52-1.63 (2H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.42-2.51 (1H, m), 3.18-3.35 (2H, m), 3.50 (2H, t, J = 8.3 Hz), 4.31 (2H, dd, J = 8.8, 7.1 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 10.3, 4.9 Hz), 6.85 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz).

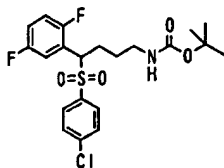
IR (ATR) cm⁻¹: 2918, 1734, 1583, 1487, 1425, 1308, 1265, 1182, 1130, 1086, 1012, 895, 804, 758, 708, 594, 577, 538, 478, 444.

mp: 156-159℃

MS m/z: 430 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₁₉H₁₈ClF₂NO₄S: C, 53.09; H, 4.22; Cl, 8.25; F, 8.84; N, 3.26; S, 7.46. Found: C, 52.84; H, 4.15; Cl, 8.40; F, 8.96; N, 3.33; S, 7.58.

実施例 226 : N-[4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブチル]カルバミン酸 t-ブチル



窒素雰囲気下、実施例 202 で得られた 5-[(4-クロロフェニル)スルホニル] -5-(2,5-ジフルオロフェニル)吉草酸 (294 mg, 0.533 mmol) のトルエン溶液 (6 ml) にトリエチルアミン (126 μ l, 0.907 mmol)、およびジフェニルリン酸アジド (195 μ l, 0.907 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を 3 時間過熱還流後、室温に冷却し 2-メチル-2-プロパノール (1 ml) を加えた後、さらに 80 $^{\circ}$ C で 18 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をジクロロメタンに溶解後、飽和炭酸水素カリウム、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 4:1 溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物 (171 mg, 0.383 mmol, 51%) を白色固体として得た。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、無色針状結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.49 (11H, s), 2.05-2.14 (1H, m), 2.43-2.52 (1H, m), 3.07-3.17 (2H, m), 4.48-4.60 (2H, m), 6.83 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.24 (1H, ddd, $J = 8.8, 5.4, 3.2$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3392, 2960, 1695, 1583, 1514, 1493, 1365, 1313, 1248, 1174, 1147, 1084, 999, 827, 752, 644, 548, 528, 451.

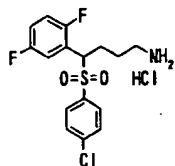
mp: 119-120 $^{\circ}$ C.

MS m/z : 460 ($M^+ + H$).

Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}$: C, 54.84; H, 5.26; Cl, 7.71; F, 8.26; N, 3.05; S, 6.97. Found: C, 54.84; H, 5.31; Cl, 7.06; F, 8.36; N, 3.16; S, 7.

14.

実施例 227: 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブチルアミン塩酸塩



N- [4- [(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブチル]カルバミン酸t-ブチル (104 mg, 0.226 mmol) のエタノール溶液 (2 ml) に濃塩酸 (2 ml) を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をエタノール-酢酸エチルより再結晶し、標記化合物 (78.9 mg, 0.199 mmol, 88%) を無色針状結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.51-1.60 (1H, m), 1.63-1.75 (1H, m), 2.18-2.28 (1H, m), 2.45-2.54 (1H, m), 2.95 (2H, ddd, J = 8.5, 6.8, 3.2 Hz), 4.76 (1H, dd, J = 11.0, 4.6 Hz), 6.98 (1H, td, J = 9.3, 4.4 Hz), 7.09-7.17 (1H, m), 7.32 (1H, ddd, J = 9.0, 5.6, 3.4 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz).

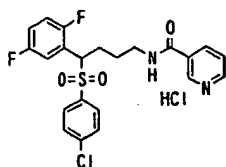
IR (ATR) cm⁻¹: 2951, 2871, 1583, 1496, 1427, 1396, 1311, 1279, 1219, 1147, 1081, 1011, 870, 825, 742, 706, 629, 536, 463.

mp: 232-233 °C.

MS m/z: 360 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₁₆H₁₆ClF₂NO₂S HCl: C, 48.49; H, 4.32; Cl, 17.89; F, 9.59; N, 3.53; S, 8.09. Found: C, 48.20; H, 4.27; Cl, 17.84; F, 9.61; N, 3.63; S, 8.15.

実施例 228: N-[4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブチル]ニコチンアミド塩酸塩



窒素雰囲気下、0℃において、4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブチルアミン塩酸塩 (67.0 mg, 0.169 mmol) のジクロロメタン溶液 (4 ml) にN-メチルモルホリン (44.6 ml, 0.406 mmol)、およびニコチン酸クロリド塩酸塩 (36.1 mg, 0.203 mmol) を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後、ジクロロメタンで希釈し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮後、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:3溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体をエタノールに溶解後、1規定塩酸-エタノール (0.5 ml) を加え濃縮した。得られた固体をエタノール-酢酸エチルより再結晶し、標記化合物 (67.1 mg, 0.134 mmol, 79%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.58-1.67 (2H, m), 2.18-2.28 (1H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 3.40 (1H, dt, $J = 13.7, 6.6$ Hz), 3.51 (1H, dt, $J = 13.7, 6.8$ Hz), 4.81 (1H, m), 6.98 (1H, td, $J = 9.3, 4.4$ Hz), 7.08-7.15 (1H, m), 7.30 (1H, ddd, $J = 9.0, 5.6, 3.4$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 8.1, 5.9$ Hz), 8.92 (1H, dd, $J = 8.1, 5.5$ Hz), 8.99 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 9.22 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3282, 2457, 2096, 1977, 1666, 1547, 1493, 1302, 1234, 1173, 1147, 1092, 1016, 883, 829, 760, 733, 673, 623, 528.

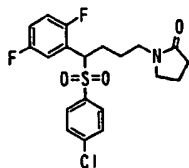
mp: 154-157℃

MS m/z : 465 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S HCl}$: C, 52.70; H, 4.02; Cl, 14.14; F, 7.58; N, 5.59; S, 6.40. Found: C, 52.59; H, 4.01; Cl, 14.19; F, 7.72; N, 5.7

3; S, 6.56.

実施例 229 : 1 - [4 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ブチル] - 2 - ピロリジノン



実施例 227 で得られた 4 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ブチルアミン塩酸塩 (120 mg, 0.303 mmol) のジクロロメタン溶液 (6 ml) に N - メチルモルホリン (250 μ l, 2.69 mmol)、および 4 - クロロ酪酸クロリド (40.7 μ l, 0.364 mmol) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌後、ジクロロメタンで希釈し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60% dispersion in mineral oil, 14.2 mg, 0.356 mmol)、および N, N - ジメチルホルムアミド (2 滴) を加えた後 24 時間室温で攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物 (105 mg, 0.245 mmol, 82%) を無色油状物質として得た。

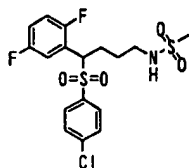
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43-1.65 (2H, m), 1.97-2.12 (3H, m), 2.32-2.43 (3H, m), 3.16 (1H, dt, $J = 13.7, 6.8$ Hz), 3.28-3.42 (3H, m), 4.67 (1H, dd, $J = 10.9, 3.4$ Hz), 6.84 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2941, 1676, 1583, 1495, 1425, 1394, 1319, 1279, 1147, 1084, 1012, 827, 754, 707, 625, 555, 467.

MS m/z : 428 ($M^+ + H$).

FAB-MS: 428.0885 (Calcd for $C_{20}H_{21}ClF_2NO_3S$: 428.0899).

実施例 230: N-[4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブチル]メタンスルホンアミド



窒素雰囲気下、実施例 227 で得られた 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ブチルアミン塩酸塩 (80.0 mg, 0.202 mmol) のジクロロメタン溶液 (4 ml) に N-メチルモルホリン (51.0 ml, 0.465 mmol)、およびメタンスルホニル=クロリド (18.8 ml, 0.242 mmol) を加えた。反応液を室温で 15 時間攪拌後、N-メチルモルホリン (156 ml, 1.42 mmol)、およびメタンスルホニル=クロリド (10.0 ml, 0.129 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌後、ジクロロメタンで希釈し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮後、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (71.5 mg, 0.163 mmol, 81%) を無色板状結晶として得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.50-1.67 (2H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.50-2.59 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.12-3.21 (2H, m), 4.30 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 10.7, 4.4$ Hz), 6.84 (1H, td, $J = 9.0, 4.6$ Hz), 6.96-7.03 (1H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

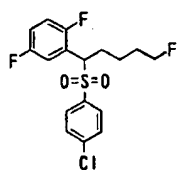
IR (ATR) cm^{-1} : 3269, 1585, 1498, 1308, 1252, 1217, 1140, 1090, 1082, 976, 870, 787, 750, 627, 517, 467.

mp: 128 °C.

MS m/z: 438 (M^+H).

Anal. calcd for $C_{17}H_{18}ClF_2NO_4S_2$: C, 46.63; H, 4.14; Cl, 8.10; F, 8.68; N, 3.20; S, 14.64. Found: C, 46.62; H, 4.08; Cl, 8.15; F, 8.69; N, 3.27; S, 14.71.

実施例 231: 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-5-フルオロペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例 29 で得られた 5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ペンタノール (152 mg, 0.404 mmol) をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、0 °C において N-メチルモルホリン (58.0 ml, 0.528 mmol) および メタンサルホニル=クロリド (37.8 ml, 0.487 mmol) を加えた後、0 °C で 2 時間攪拌し、さらに室温で 3 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。次いで、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (4 ml) に溶解し、室温にてテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 0.487 ml, 0.487 mmol) を加えた後、60 °C にて 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、次いで水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル = 9:1 溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体をヘキサンより再結晶し、標記化合物 (30.3 mg, 0.0804 mmol, 20%) を無色板状結晶として得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.34-1.42 (2H, m), 1.64-1.80 (2H, m), 2.09-2.

20 (1H, m), 2.45-2.53 (1H, m), 4.39 (2H, dt, $J = 47.1, 5.9$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 11.2, 2.9$ Hz), 6.84 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

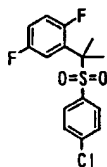
mp: 77-78 °C.

IR (ATR) cm^{-1} : 2941, 1585, 1495, 1429, 1396, 1321, 1279, 1242, 1186, 1149, 1092, 1084, 962, 874, 829, 777, 752, 710, 633, 557, 536, 474.

MS m/z : 377 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 54.19; H, 4.28; Cl, 9.41; F, 15.13; S, 8.51. Found: C, 54.27; H, 4.22; Cl, 9.44; F, 14.90; S, 8.68.

実施例 232: 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-メチルエチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



アルゴン雰囲気下、-78 °Cにおいて、実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (200 mg, 0.660 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (4 ml) に*n*-ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 450 μl , 0.707 mmol) を加えた。反応液を5分間攪拌し、次いでヨードメタン (103 μl , 1.65 mmol) を加えた。さらに、反応液を10分間攪拌後、*n*-ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 474 μl , 0.744 mmol) を加えた。反応液を室温まで昇温し、2時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (163 mg, 0.492 mmol, 75%) を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.87 (3H, s), 1.88 (3H, s), 6.86 (1H, ddd, J = 11.9, 9.0, 4.9 Hz), 6.98–7.05 (1H, m), 7.10 (1H, ddd, J = 9.8, 6.6, 3.4 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.5 Hz).

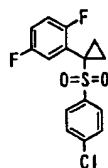
IR (ATR) cm^{-1} : 1574, 1489, 1475, 1412, 1304, 1219, 1184, 1155, 1124, 1068, 1011, 887, 867, 827, 756, 712, 660, 623, 600, 571, 532, 511, 474, 432.

mp: 147–148 $^{\circ}\text{C}$

MS m/z : 331 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 54.47; H, 3.96; Cl, 10.72; F, 11.49; S, 9.69. Found: C, 54.39; H, 3.92; Cl, 10.68; F, 11.51; S, 9.78.

実施例 233: 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]シクロプロピル]-1,4-ジフルオロベンゼン



アルゴン雰囲気下、 -78°C において実施例 207 で得られた 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-プロパノール (300 mg, 0.865 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (4 ml) に *n*-ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 600 μl , 0.942 mmol) を加えた。反応液を 5 分間攪拌し、次いでメタンスルホニル=クロリド (70.6 μl , 0.908 mmol) を加えた。さらに、反応液を 5 分間攪拌後、*n*-ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 601 μl , 0.944 mmol) を加えた。反応液を室温まで昇温し、18 時間攪拌した。反応液を -78°C に冷却し、*n*-ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 400 μl , 0.255 mmol) を加えた。反応液を室温で 3 時間攪拌後、反応液に水を加え、次いで酢酸エチルで抽出した。抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 19:1溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (161 mg, 0.489 mmol, 57%) を無色板状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (2H, dd, $J = 7.6, 5.1$ Hz), 2.02 (2H, dd, $J = 7.6, 5.1$ Hz), 6.83 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.06 (1H, ddd, $J = 8.3, 5.4, 3.2$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

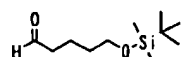
IR (ATR) cm^{-1} : 3089, 1583, 1496, 1477, 1429, 1308, 1279, 1252, 1211, 1184, 1142, 1086, 1012, 893, 827, 769, 758, 737, 663, 625, 596, 559, 546, 492, 476, 451, 411.

mp: 177-179 °C

MS m/z : 329 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{O}_7\text{S:C}$, 54.80; H, 3.37; Cl, 10.78; F, 11.56; S, 9.75. Found: C, 54.72; H, 3.31; Cl, 10.71; F, 11.58; S, 9.87.

参考例 38 : 5 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) ペンタナール



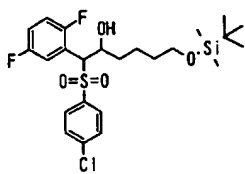
窒素雰囲気下、0 °Cにおいて5 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) ペンタナール (3.00 g, 13.8 mmol) のジクロロメタン溶液 (80 ml) にジメチルスルホキシド (7.81 ml, 110 mmol)、トリエチルアミン (9.60 ml, 69.0 mmol)、および三酸化硫黄ピリジン錯体 (4.39 g, 27.6 mmol) を加えた。反応液を0 °Cで30分間攪拌後、室温で3時間攪拌した。反応液を0 °Cに冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。ジクロロメタンを減圧下留去後、得られた残渣に酢酸エチルを加えた。水層を分離後、有機層を水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

に付し、ヘキサン：酢酸エチル = 20:1 溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物 (2.42 g, 11.2 mmol, 81%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.05 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.50-1.60 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.46 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.63 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 9.77 (1H, s).

MS m/z : 217 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 2 3 4 : 6 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - [(4-クロロフェニル) スルホニル] - 1 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ヘキサノール (異性体 2 3 4 - A 及び異性体 2 3 4 - B)



アルゴン雰囲気下、 -78°C において実施例 5 で得られた 2 - [(4-クロロフェニル) スルホニルメチル] - 1, 4-ジフルオロベンゼン (606 mg, 2.00 mmol) のジメトキシエタン溶液 (10 ml) に n-ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 1.40 ml, 2.20 mmol) を加えた。反応液に 5 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) ペンタナール (475 mg, 2.20 mmol) を滴下した後、室温で 3 日間攪拌した。反応液を 0°C に冷却し水を加えた後、酢酸エチルを加えた。水層を分離後、塩化アンモニウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮後、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 10:1 溶出部より得た分画を濃縮し、標記異性体 2 3 4 - A (低極性) (43.1 mg, 0.102 mmol, 5%) を無色油状物質として、および標記異性体 2 3 4 - B (高極性) (120 mg, 0.231 mmol, 12%) を無色油状物質として得た。

異性体 2 3 4 - A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.00 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.25-1.70 (6H, m), 3.12 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 3.55 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.48 (1H, s), 4.83-4.88 (1H, m), 6.83 (1H, td, $J = 9.0, 4.6$ Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.84 (1H, d dd, $J = 9.0, 5.9, 3.4$ Hz).

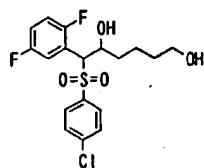
MS m/z : 519 (M^+H).

異性体 234-B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : -0.04 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.30-1.54 (6H, m), 3.50-3.57 (2H, m), 3.81 (1H, br s), 4.58-4.80 (2H, m), 6.84 (1H, td, $J = 9.0, 4.6$ Hz), 6.96-7.06 (1H, m), 7.15-7.27 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS m/z : 519 (M^+H).

実施例 235: 6-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-6-(2,5-ジフルオロフェニル)-1,5-ヘキサンジオール



実施例 234 で得られた 6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-ヘキサノール (異性体 234-A) (42.0 mg, 0.0809 mmol) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、フッ化水素-ピリジン (0.2 ml) を加えた。反応液を室温で 6 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (16.7 mg, 0.0412 mmol, 51%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.70 (7H, m), 3.15 (1H, s), 3.55-3.65

(2H, m), 4.49 (1H, s), 4.86-4.90 (1H, m), 6.85 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz),
6.97-7.03 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.8$ Hz),
7.85 (1H, ddd, $J = 9.0, 5.9, 3.4$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3232, 1576, 1491, 1396, 1306, 1236, 1217, 1147, 1093, 1012, 891, 814, 756, 719, 615, 548, 467.

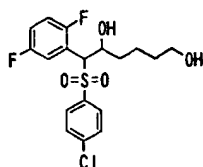
mp: 108-109 °C

MS m/z : 405 (M^+H).

FAB-MS: 405.0756 (Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}$: 405.0739).

Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 52.24; H, 4.87; S, 7.75. Found: C, 52.33; H, 4.84; S, 7.83.

実施例 236: 6-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-6-(2,5-ジフルオロフェニル)-1,5-ヘキサンジオール



実施例 234 で得られた 6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-ヘキサノール (異性体 234-B) (120 mg, 0.231 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、フッ化水素-ピリジン (0.5 ml) を加えた。反応液を室温で 20 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (51.3 mg, 0.127 mmol, 55%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.67 (7H, m), 3.53-3.63 (2H, m), 3.91 (1H, br s), 4.59-4.78 (2H, m), 6.85 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.96-7.03 (1H, m), 7.16-7.27 (1H, br m), 7.39 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

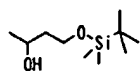
IR (ATR) cm^{-1} : 3496, 2956, 1579, 1496, 1425, 1392, 1305, 1275, 1180, 1144, 1080, 1011, 966, 922, 833, 810, 756, 737, 650, 536, 521, 461.

mp: 105-107 $^{\circ}\text{C}$

MS m/z : 405 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 53.40; H, 4.73; Cl, 8.76; F, 9.39; S, 7.92. Found: C, 53.20; H, 4.61; Cl, 8.77; F, 9.20; S, 8.03.

参考例 39: 4-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ブタノール

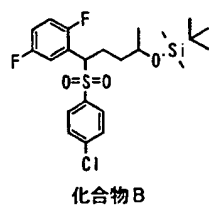


1, 3-ブタンジオール (3.00 g, 33.3 mmol) を N, N -ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、イミダゾール (2.72 g, 40.0 mmol)、および *t*-ブチルクロロジメチルシラン (5.29 g, 35.0 mmol) の N, N -ジメチルホルムアミド溶液 (30 ml) を滴下した。反応液を室温で24時間攪拌後、エーテルを加え、生じた白色固体をろ別した。得られたエーテル溶液を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル = 5:1 溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物 (5.43 g, 26.6 mmol, 80%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.08 (6H, s), 0.90 (9H, d, $J = 1.0$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.59-1.73 (2H, m), 3.78-3.93 (2H, m), 3.98-4.07 (1H, br m).

MS m/z : 205 (M^+H).

実施例 237: 2-[4-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチルブチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (化合物A (異性体A) 及び化合物A (異性体B))、および2-[4-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]ペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (化合物B)



窒素雰囲気下、実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (303 mg, 1.00 mmol)、4-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-ブタノール (408 mg, 2.00 mmol) をトルエン (4 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (482 mg, 2.00 mmol) を加えた後、窒素雰囲気下、15時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 50:1) で分離精製し、標記化合物A (異性体A) (低極性) (109 mg, 0.222 mmol, 22%) を無色油状物質として、および標記化合物A (異性体B) (高極性) (102 mg, 0.209 mmol, 21%) を無色油状物質として、並びに標記化合物B (234 mg, 0.479 mmol, 48%) を無色油状物質として得た。

化合物A (異性体A)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.05 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.14 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.38-1.47 (1H, m), 1.79-1.89 (1H, m), 2.91-3.02 (1H, m), 3.63-3.73 (2H, m), 4.56 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.81 (1H, td, $J = 9.0, 4.6$ Hz), 6.92-6.98 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.51-7.57 (1H,

m), 7.55 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

MS m/z : 489 (M^+H).

化合物A (異性体B)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : -0.01 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.85-0.93 (9H, m), 1.19-1.28 (1H, m), 1.38 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.64-1.73 (1H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 3.61 (2H, dd, $J = 7.6, 4.9$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.72 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.87-6.93 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.34-7.41 (1H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

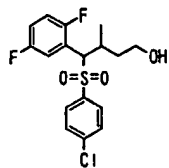
MS m/z : 489 (M^+H).

化合物B

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : -0.01 (1.5H, s), 0.01 (1.5H, s), 0.02 (1.5H, s), 0.04 (1.5H, s), 0.84 (4.5H, m), 0.86 (4.5H, m), 1.04-1.10 (3H, m), 1.15-1.40 (2H, m), 1.99-2.11 (0.5H, m), 2.11-2.22 (0.5H, m), 2.35-2.53 (1H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.44-4.52 (1H, m), 6.82-6.88 (1H, m), 6.93-7.02 (1H, m), 7.16-7.26 (1H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.51-7.58 (2H, m).

MS m/z : 489 (M^+H).

実施例238: 4-(4-クロロフェニルスルホニル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-ブタノール



実施例237で得られた2-[4-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル) スルホニル] -2-メチルブチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (化合物A (異性体A)) (109 mg, 0.223 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解し、フッ化水素-ピリジン (0.5 ml) を加えた。反応液を

室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (61.1 mg, 0.163 mmol, 73%) を無色柱状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.08 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.59-1.62 (1H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 2.93-3.05 (1H, m), 3.75-3.89 (2H, m), 4.68 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.77 (1H, td, $J = 9.0, 4.6$ Hz), 6.91-6.97 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.45-7.51 (1H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

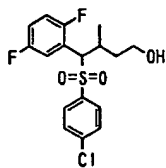
IR (ATR) cm^{-1} : 3527, 2935, 2897, 1583, 1487, 1315, 1267, 1232, 1188, 1144, 1086, 1068, 1049, 1012, 889, 864, 829, 789, 750, 715, 654, 611, 551, 490, 467.

mp: 111-112 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 375 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 54.47; H, 4.57; Cl, 9.46; F, 10.14; S, 8.55. Found: C, 54.44; H, 4.55; Cl, 9.44; F, 10.08; S, 8.75.

実施例 239: 4-(4-クロロフェニルスルホニル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-ブタノール



実施例 237 で得られた 2-[4-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチルブチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (化合物 A (異性体 B)) (102 mg, 0.209 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解し、フッ化水素-ピリジン (0.5 ml) を加えた。反応液を

室温で15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (36.1 mg, 0.0963 mmol, 46%) を無色柱状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.40 (2H, m), 1.35 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.81-1.90 (1H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 3.63-3.78 (2H, m), 4.51 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.75 (1H, td, $J = 9.0, 4.6$ Hz), 6.89-6.96 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.40-7.47 (1H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

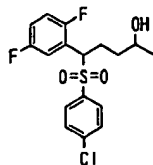
IR (ATR) cm^{-1} : 3525, 2954, 1655, 1493, 1477, 1427, 1394, 1306, 1279, 1240, 1180, 1144, 1080, 1055, 1014, 943, 887, 822, 754, 712, 665, 609, 559, 542, 453.

mp: 65-67 °C.

MS m/z : 375 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}$, 53.20; H, 4.73; Cl, 9.24; F, 9.90; S, 8.35. Found: C, 53.17; H, 4.86; Cl, 9.29; F, 10.00; S, 8.50.

実施例 240: 1 - [(4-クロロフェニル) スルホニル - 1 - (2, 5-ジフルオロフェニル)] - 4-ペンタノール (異性体 240-A 及び異性体 240-B)



実施例 237 で得られた 2 - [4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (4-クロロフェニルスルホニル) ペンチル] - 1, 4-ジフルオロベンゼン (化合物 B) (230 mg, 0.470 mmol) をテトラヒドロフラン (4 ml) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 0.

564 ml, 0.564 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2:1）で分離精製し、低極性異性体、および高極性異性体をそれぞれ白色固体として得た。得られた低極性異性体をヘキサンより再結晶し、標記異性体 240-A（低極性）（48.0 mg, 0.128 mmol, 27%）を無色針状結晶として得た。また、得られた高極性異性体をヘキサンより再結晶し、標記異性体 240-B（高極性）（48.8 mg, 0.130 mmol, 28%）を無色針状結晶として得た。

異性体 240-A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.28-1.48 (3H, m), 2.18-2.29 (1H, m), 2.47-2.56 (1H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 4.53-4.58 (1H, m), 6.83 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3370, 3087, 2925, 1587, 1574, 1496, 1475, 1423, 1396, 1311, 1279, 1234, 1178, 1149, 1128, 1086, 1014, 949, 874, 827, 789, 760, 735, 710, 679, 631, 584, 559, 525, 469.

mp: 97-98 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 375 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S:C}$, 54.47; H, 4.57; Cl, 9.46; F, 10.14; S, 8.55. Found: C, 54.35; H, 4.69; Cl, 9.64; F, 10.31; S, 8.80.

異性体 240-B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.29-1.45 (3H, m), 2.07-2.18 (1H, m), 2.58-2.67 (1H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 4.59 (1H, dd, $J = 11.2, 2.9$ Hz), 6.84 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3504, 3390, 2960, 2925, 1585, 1493, 1475, 1427, 1396, 130

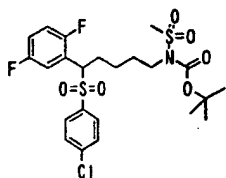
2, 1275, 1227, 1174, 1146, 1082, 1036, 1014, 823, 752, 723, 708, 625, 555, 530, 463.

mp: 89 °C.

MS m/z: 375 (M⁺H).

Anal. calcd for C₁₇H₁₇ClF₂NO₃S: C, 54.47; H, 4.57; Cl, 9.46; F, 10.14; S, 8.55. Found: C, 54.25; H, 4.46; Cl, 9.51; F, 10.41; S, 8.66.

実施例 241: N-[5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)ペンチル]-N-メチルスルホニルカルバミン酸 t-ブチル



実施例 29 で得られた 5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ペンタノール (115 mg, 0.307 mmol)、N-メチルスルホニルカルバミン酸 t-ブチル (120 mg, 0.614 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (163 mg, 0.614 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解した後、室温にてアゾジカルボン酸ジイソプロピル (120 mg, 0.614 mmol) を加えた。反応液を室温で 18 時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:1 溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物 (168 mg, 0.304 mmol, 99%) を無色無定形として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.22-1.35 (2H, m), 1.50 (9H, m), 1.58-1.73 (2H, m), 2.08-2.18 (1H, m), 2.39-2.49 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.59 (2H, dd, J = 8.1, 6.6, 3.9 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 11.2, 2.9 Hz), 6.83 (1H, td,

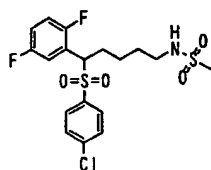
$J = 9.0, 4.4 \text{ Hz}$), 6.95–7.01 (1H, m), 7.22–7.27 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.54 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$).

IR (ATR) cm^{-1} : 1722, 1583, 1496, 1350, 1321, 1281, 1149, 1087, 1012, 966, 831, 754, 710, 629, 517.

MS m/z : 452 ($M^+ - \text{Boc}$), 496 ($M^+ - t\text{-Bu}$), 574 ($M^+ + \text{Na}$).

FAB-MS: 574.0932 (Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClF}_2\text{NO}_6\text{S}_2\text{Na}$: 574.0912).

実施例 242 : N-[5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)ペンチル]メタンスルホンアミド



N-[5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)ペンチル]-N-メチルスルホニルカルバミン酸t-ブチル (108 mg, 0.196 mmol) をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸 (1ml) を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後、ジクロロメタンで希釈し水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1溶出部より得た分画を濃縮し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (75.5 mg, 0.167 mmol, 85%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28–1.38 (2H, m), 1.55–1.68 (2H, m), 2.06–2.18 (1H, m), 2.43–2.52 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.09 (2H, dd, $J = 13.4, 6.8 \text{ Hz}$), 4.15–4.24 (1H, m), 4.51 (1H, dd, $J = 11.5, 3.4 \text{ Hz}$), 6.84 (1H, td, $J = 9.0, 4.4 \text{ Hz}$), 6.96–7.03 (1H, m), 7.22–7.28 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$).

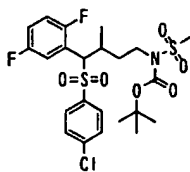
IR (ATR) cm^{-1} : 3219, 2871, 1583, 1495, 1425, 1300, 1248, 1167, 1144, 1084, 1068, 978, 893, 835, 752, 725, 706, 629, 545, 525, 471.

mp: 106–107 °C.

MS m/z : 452 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}_2$: C, 47.84; H, 4.46; Cl, 7.84; F, 8.41; N, 3.10; S, 14.19. Found: C, 47.75; H, 4.47; Cl, 7.94; F, 8.54; N, 3.14; S, 14.25.

実施例 243: N-[4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-メチルブチル]-N-メチルスルホニルカルバミン酸 t-ブチル



実施例 239 で得られた 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-ブタノール (97.2 mg, 0.259 mmol)、N-メチルスルホニルカルバミン酸 t-ブチル (101 mg, 0.518 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (138 mg, 0.518 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解した後、室温にてアゾジカルボン酸ジイソプロピル (102 mg, 0.518 mmol) を加えた。反応液を室温で 18 時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:2 溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物 (136 mg, 0.246 mmol, 95%) を無色無定形として得た。

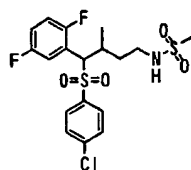
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.35–1.45 (1H, m), 1.52 (9H, s), 1.99–2.08 (1H, m), 2.70–2.78 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.65–

3.76 (2H, m), 4.45 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.77 (1H, td, $J = 9.0, 4.6$ Hz),
6.91-6.97 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.38-7.45 (1H, m), 7.50 (2H,
d, $J = 8.5$ Hz).

MS m/z : 552 ($M^+ + H$), 574 ($M^+ + Na$).

FAB-MS: 552.1070 (Calcd for $C_{23}H_{29}ClF_2NO_6S_2$: 552.1093), 574.0875 (Calcd for $C_{23}H_{28}ClF_2NO_6S_2Na$: 574.0912).

実施例 244: N-[4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-メチルブチル]メタンスルホンアミド



実施例 243 で得られた N-[4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-メチルブチル]-N-メチルスルホンカルバミン酸 t-ブチル (136 mg, 0.246 mmol) をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸 (1ml) を加えた。反応液を室温で 6 時間攪拌後、ジクロロメタンで希釈し水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (99.5 mg, 0.220 mmol, 89%) を無色針状結晶として得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.27 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.35-1.44 (1H, m),
1.95-2.05 (1H, m), 2.82-2.88 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.10-3.19 (1H, m),
3.22-3.30 (1H, m), 4.21-4.28 (1H, br m), 4.49 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.81
(1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.93-7.00 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.5$ Hz),
7.42-7.48 (1H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3251, 3076, 1581, 1495, 1473, 1317, 1244, 1140, 881, 837,

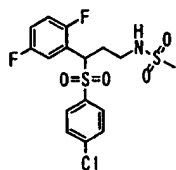
781, 750, 729, 710, 665, 617, 553, 521, 465.

mp: 163 °C.

MS m/z: 452 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₁₈H₂₀ClF₂NO₄S₂: C, 47.84; H, 4.46; Cl, 7.84; F, 8.41; N, 3.10; S, 14.19. Found: C, 47.88; H, 4.45; Cl, 7.91; F, 8.51; N, 3.16; S, 14.23.

実施例 245 : N-[3-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル]メタンサルホンアミド



実施例 207 で得られた 3-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-プロパノール (120 mg, 0.307 mmol)、N-メチルスルホニルカルバミン酸 t-ブチル (101 mg, 0.519 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (138 mg, 0.519 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解した後、室温にてアゾジカルボン酸ジイソプロピル (102 mg, 0.519 mmol) を加えた。反応液を室温で 18 時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (ヘキサン : 酢酸エチル = 4:1) 高極性副生物を除去した。得られた粗製物をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮後、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (90.2 mg, 0.213 mmol, 62%) を無色針状結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.29-2.39 (1H, m), 2.69-2.78 (1H, m), 2.93

(3H, s), 3.10-3.20 (1H, m), 3.35-3.44 (1H, m), 4.44-4.50 (1H, br m), 4.74 (1H, dd, $J = 9.0, 6.1$ Hz), 6.84 (1H, td, $J = 9.0, 4.6$ Hz), 6.97-7.04 (1H, m), 7.23 (1H, ddd, $J = 8.5, 5.4, 3.2$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

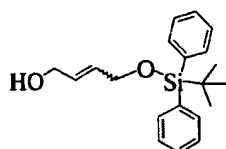
IR (ATR) cm^{-1} : 3257, 3087, 2947, 1587, 1496, 1475, 1308, 1090, 1279, 1147, 1086, 1014, 962, 879, 827, 760, 737, 679, 621, 523, 463, 413.

mp: 131-134 °C.

MS m/z : 424 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}_2$: C, 45.34; H, 3.80; Cl, 8.36; F, 8.96; N, 3.30; S, 15.13. Found: C, 45.22; H, 3.67; Cl, 8.34; F, 8.98; N, 3.38; S, 15.16.

参考例 40 : 4-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-ブテン-1-オール



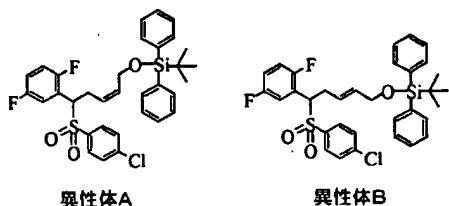
2-ブテン-1、4-ジオール (10.0 g, 113 mmol) 及びイミダゾール (4.70 g, 69.0 mmol) をジクロロメタン/ N,N -ジメチルホルムアミド混合液 (200 ml / 200 ml) に溶解し、室温にて *t*-ブチルクロロジフェニルシラン (30.0 ml, 115 mmol) を滴下した。滴下終了後、反応液を室温にて4日間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物にジエチルエーテルを加えた後、不溶物をろ去した。得られたジエチルエーテル層を水にて洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (15.3 g, 46.9 mmol, 42%) を無色油状物質

として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.06 (9H, s), 4.01 (0.5H, br d, $J = 6.1$ Hz), 4.15 (1.5H, br d, $J = 4.9$ Hz), 4.18-4.26 (1.5H, m), 4.26 (0.5H, dm, $J = 5.9$ Hz), 5.60-5.75 (1H, m), 5.78 (3H, dm, $J = 15.4$ Hz), 7.34-7.52 (5H, m), 7.64-7.76 (4H, m).

MS m/z : 327 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 246: (Z) - 2 - [5 - (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) - 1 - [(4-クロロフェニル) スルホニル] - 3-ペンテニル] - 1, 4-ジフルオロベンゼン (異性体 246-A) 及び (E) - 2 - [5 - (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) - 1 - [(4-クロロフェニル) スルホニル] - 3-ペンテニル] - 1, 4-ジフルオロベンゼン (異性体 246-B)



実施例 5 で得られた 2 - [(4-クロロフェニル) スルホニルメチル] - 1, 4-ジフルオロベンゼン (400 mg, 1.32 mmol) 及び 4 - (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2-ブテン-1-オール (660 mg, 2.02 mmol) をトルエン (6 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (480 mg, 1.99 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 80:1) にて分離精製し、標記異性体 246-A (低極性) (149 mg, 0.244 mmol, 18%) を無色油状物質として、標記異性体 246-B (高極性) (468 mg, 0.766 mmol, 58%) を無色油状物質として得た。

異性体 246-A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.04 (9H, s), 2.64-2.78 (1H, m), 2.95-3.08 (1H, m), 4.09 (1H, ddm, $J = 13.5, 5.6$ Hz), 4.15 (1H, ddm, $J = 13.5, 6.3$ Hz), 4.45 (1H, ddm, $J = 11.0, 3.4$ Hz), 5.12 (1H, dtm, $J = 11.0, 7.3$ Hz), 5.62 (1H, dtm, $J = 11.0, 6.3$ Hz), 6.80-6.88 (1H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.02-7.21 (1H, m), 7.30-7.60 (10H, m), 7.60-7.72 (4H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 2931, 2856, 1583, 1496, 1473, 1427, 1327, 1151, 1111, 1088, 823, 754, 702, 615, 505.

MS m/z : 611 (M^+H), 633 (M^+Na).

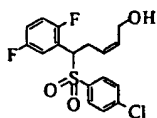
異性体 246-B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (9H, s), 2.80-2.92 (1H, m), 3.14-3.26 (1H, m), 3.98-4.05 (2H, m), 4.01 (1H, dd, $J = 11.5, 3.7$ Hz), 5.43 (1H, dtm, $J = 15.0, 7.3$ Hz), 5.59 (1H, dtm, $J = 15.0, 4.4$ Hz), 6.75-6.88 (1H, m), 6.92-7.01 (1H, m), 7.22-7.50 (9H, m), 7.50-7.65 (6H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 2931, 2856, 1583, 1496, 1427, 1321, 1149, 1111, 1084, 1012, 822, 754, 700, 503.

MS m/z : 611 (M^+H), 633 (M^+Na).

実施例 247: (Z)-5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-ペンテン-1-オール



(Z)-2-[[5-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-ペンテニル]-1,4-ジフルオロベンゼン (異性体 246-A) (145 mg, 0.237 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 0.

5 ml, 0.5 mmol) を滴下した後、室温にて2時間攪拌した。反応液に水 (0.2 ml) を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (51 mg, 0.137 mmol, 58%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (1H, br s), 2.82-2.95 (1H, m), 3.22-3.32 (1H, m), 4.08-4.18 (1H, m), 4.18-4.28 (1H, m), 4.56 (1H, ddm, $J = 10.6, 4.5$ Hz), 5.29 (1H, dtm, $J = 11.0, 7.5$ Hz), 5.67 (1H, dtm, $J = 11.0, 6.6$ Hz), 6.77-6.88 (1H, m), 6.92-7.02 (1H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

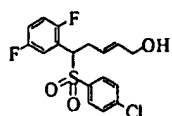
IR (ATR) cm^{-1} : 3560, 3016, 1585, 1495, 1475, 1427, 1396, 1308, 1277, 1218, 879, 827, 789, 752, 708, 679, 627, 467, 420.

mp: 60-63°C.

MS m/z : 390 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 54.77; H, 4.06; Cl, 9.51; F, 10.19; S, 8.60. Found: C, 54.57; H, 4.08; Cl, 9.41; F, 10.27; S, 8.74.

実施例 248: (E)-5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-ペンテン-1-オール



実施例 246 で得られた (E)-2-[5-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-ペンテニル]-1,4-ジフルオロベンゼン (異性体 246-B) (465 mg, 0.761 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒド

ロフラン溶液 (1.0 M, 1.5 ml, 1.5 mmol) を滴下した後、室温にて1時間攪拌した。反応液に水 (0.2 ml) を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (225 mg, 0.605 mmol, 80%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (1H, br t, $J = 5.5$ Hz), 2.80-2.92 (1H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 3.96-4.06 (2H, m), 4.57 (1H, ddm, $J = 11.2, 3.9$ Hz), 5.44 (1H, dtm, $J = 15.2, 7.3$ Hz), 5.70 (1H, dtm, $J = 15.2, 5.4$ Hz), 6.78-6.88 (1H, m), 6.95-7.03 (1H, m), 7.22-7.30 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

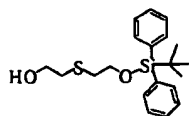
IR (ATR) cm^{-1} : 3552, 3087, 1583, 1495, 1427, 1396, 1309, 1281, 1219, 1186, 1142, 1082, 1016, 984, 874, 831, 775, 756, 710, 619, 553, 534, 467.

mp: 108-109°C.

MS m/z : 395 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 54.77; H, 4.06; Cl, 9.51; F, 10.19; S, 8.60. Found: C, 54.59; H, 4.03; Cl, 9.53; F, 10.17; S, 8.71.

参考例 41 : 2 - [2 - (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチルチオ] エタノール



2, 2'-チオジエタノール (10.0 g, 81.8 mmol) 及びイミダゾール (4.70 g, 69.0 mmol) をジクロロメタン (200 ml) に溶解し、室温にて t-ブチルクロロジフェニルシラン (15.0 ml, 57.7 mmol) を滴下した。滴下終了後、反応液を室温にて14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物にジエチルエーテ

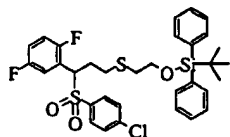
ルを加えた後、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (11.3 g, 31.3 mmol, 54%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.06 (9H, s), 2.19 (1H, br s), 2.62–2.72 (4H, m), 3.63 (2H, br t, $J = 5.5$ Hz), 3.80 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.32–7.52 (6H, m), 7.66–7.75 (4H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 3400, 2929, 2856, 1427, 1105, 822, 735, 700, 611, 503.

MS m/z : 383 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

実施例 249: 2-[3-[2-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチルチオ]-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]プロピル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (900 mg, 2.97 mmol) 及び 2-[2-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチルチオ]エタノール (1.64 g, 4.55 mmol) をトルエン (20 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (1.26 g, 5.22 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、9時間加熱還流した。反応液を放冷後、2-[2-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチルチオ]エタノール (500 mg, 1.39 mmol) 及びシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (400 mg, 1.66 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 10:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記

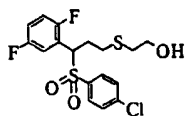
化合物 (1.82 g, 2.82 mmol, 95%) を淡黄褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (9H, s), 2.20-2.35 (2H, m), 2.50-2.74 (4H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 4.72-4.80 (1H, m), 6.77-6.85 (1H, m), 6.92-7.00 (1H, m), 7.15-7.23 (1H, m), 7.35-7.48 (8H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.64 (4H, d, $J = 8.1$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2931, 2858, 1583, 1496, 1323, 1149, 1105, 1084, 754, 700, 503.

MS m/z : 667 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

実施例 250: 2-[3-[(4-クロロフェニル) スルホニル] -3-(2,5-ジフルオロフェニル) プロピルチオ] エタノール



2-[3-[2-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチルチオ] -1-[(4-クロロフェニル) スルホニル] プロピル] -1, 4-ジフルオロベンゼン (1.81 g, 2.80 mmol) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、氷冷下にてフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 8.0 ml, 8.0 mmol) を滴下した後、室温にて2時間攪拌した。反応液に水 (3 ml) を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (977 mg, 2.40 mmol, 86%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.97 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.30-2.45 (2H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 3.60-3.78 (2H, m), 4.81 (1H, dd, $J = 9.6, 3.5$ Hz), 6.80-6.90 (1H, m), 6.96-7.05 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J =$

8.8 Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

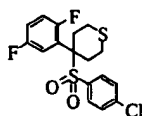
IR (ATR) cm^{-1} : 3564, 3072, 1583, 1496, 1275, 1144, 1082, 835, 810, 762, 627, 534, 480.

mp: 108–110°C.

MS m/z : 424 ($M^+ + \text{NH}_4$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}_2$: C, 50.18; H, 4.21; Cl, 8.71; F, 9.34; S, 15.76. Found: C, 49.94; H, 4.20; Cl, 8.84; F, 9.41; S, 15.70.

実施例 251: 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)テトラヒドロチオピラン



2-[3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピルチオ]エタノール (800 mg, 2.00 mmol) をトルエン (50 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (1.50 g, 6.22 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル = 15:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (504 mg, 1.28 mmol, 64%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (2H, br t, $J = 13.4$ Hz), 2.57–2.78 (4H, m), 3.09 (2H, br s), 6.85–6.95 (1H, m), 7.02–7.15 (2H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

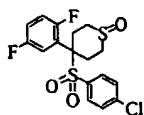
IR (ATR) cm^{-1} : 2927, 1574, 1495, 1306, 1267, 1147, 1080, 877, 825, 750, 710, 619, 561, 472.

mp: 188-190°C.

MS m/z : 389 ($M^+ + H$).

Anal. Calcd for $C_{17}H_{15}ClF_2O_2S_2 \cdot 0.25H_2O$: C, 51.90; H, 3.97; Cl, 9.01; F, 9.66; S, 16.30. Found: C, 52.20; H, 3.91; Cl, 9.20; F, 9.85; S, 16.36.

実施例 252 : 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)テトラヒドロチオピラン-1-オン



4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)テトラヒドロチオピラン (200 mg, 0.508 mmol) をジクロロメタン (30 ml) に溶解した後、氷冷下にて 3-クロロ過安息香酸 (106 mg, 0.614 mmol) を加えた。室温にて 14 時間攪拌後、反応混合液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (163 mg, 0.403 mmol, 79%) を白色粉末として得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.30-3.55 (8H, m), 6.85-7.04 (1H, m), 7.05-7.20 (2H, m), 7.33 (0.8H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.40 (0.8H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.44 (1.2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (1.2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3095, 1576, 1491, 1308, 1279, 1146, 1082, 879, 818, 800, 752, 712, 621, 565, 474.

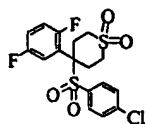
mp: 173-182°C.

MS m/z : 405 ($M^+ + H$).

Anal. Calcd for $C_{17}H_{15}ClF_2O_3S_2$: C, 50.43; H, 3.73; Cl, 8.76; F, 9.38; S, 1

5.85. Found: C, 50.60; H, 3.76; Cl, 8.81; F, 9.48; S, 15.92.

実施例 253 : 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)テトラヒドロチオピラン-1,1-ジオキシド



実施例 251 で得られた 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)テトラヒドロチオピラン (100 mg, 0.254 mmol) をジクロロメタン (15 ml) に溶解した後、氷冷下にて 3-クロロ過安息香酸 (110 mg, 0.637 mmol) を加えた。室温にて 5 時間攪拌後、反応液にジエチルエーテルを加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (89 mg, 0.211 mmol, 83%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.80-3.02 (4H, m), 3.02-3.24 (4H, m), 6.91-7.01 (1H, m), 7.06-7.13 (1H, m), 7.14-7.22 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

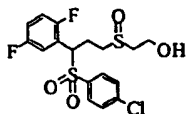
IR (ATR) cm^{-1} : 1577, 1496, 1473, 1415, 1311, 1201, 1149, 1122, 1080, 874, 854, 822, 754, 708, 623, 567, 474.

mp: 204-206°C.

MS m/z : 421 (M^+H).

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 48.51; H, 3.59; Cl, 8.42; F, 9.03; S, 15.24. Found: C, 48.61; H, 3.60; Cl, 8.44; F, 9.05; S, 15.21.

実施例 254 : 2- [3- [(4-クロロフェニル) スルホニル] -3- (2, 5-ジフルオロフェニル) プロピルスルフィニル] エタノール



実施例 250 で得られた 2- [3- [(4-クロロフェニル) スルホニル] -3- (2, 5-ジフルオロフェニル) プロピルチオ] エタノール (65 mg, 0.16 mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解した後、氷冷下にて 3-クロロ過安息香酸 (33 mg, 0.19 mmol) を加えた。室温にて 14 時間攪拌後、反応混合液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン : メタノール = 30:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (50 mg, 0.12 mmol, 74%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.52-2.65 (2H, m), 2.80-3.02 (5H, m), 4.11-4.22 (2H, m), 4.68-4.78 (1H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 6.97-7.04 (1H, m), 7.21-7.30 (1H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.50-7.58 (2H, m).

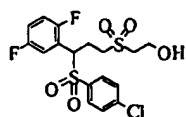
IR (ATR) cm⁻¹: 3421, 3259, 1585, 1496, 1319, 1147, 1086, 1028, 989, 833, 756, 555, 534, 480, 463.

mp: 124-132°C.

MS m/z : 423 (M⁺+H).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₇ClF₂O₄S₂: C, 48.28; H, 4.05; Cl, 8.42; F, 9.03; S, 15.24. Found: C, 48.03; H, 4.01; Cl, 8.33; F, 8.93; S, 15.06.

実施例 255 : 2- [3- [(4-クロロフェニル) スルホニル] -3- (2, 5-ジフルオロフェニル) プロピルスルホニル] エタノール



実施例 250 で得られた 2- [3- [(4-クロロフェニル) スルホニル] -3- (2, 5-ジフルオロフェニル) プロピルチオ] エタノール (65 mg, 0.16 mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解した後、氷冷下にて 3-クロロ過安息香酸 (66 mg, 0.38 mmol) を加えた。室温にて 14 時間攪拌後、反応混合液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (53 mg, 0.12 mmol, 76%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.19 (1H, t, J = 5.1 Hz), 2.56-2.70 (1H, m), 2.97-3.10 (1H, m), 3.12-3.28 (4H, m), 4.12 (2H, q, J = 5.1 Hz), 4.77 (1H, dd, J = 9.4, 5.7 Hz), 6.82-6.92 (1H, m), 6.98-7.07 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.7 Hz).

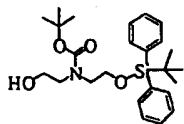
IR (ATR) cm⁻¹: 3525, 3076, 1576, 1496, 1315, 1279, 1146, 1128, 1082, 1034, 1011, 997, 835, 758, 631, 559, 542, 523, 488, 467, 430.

mp: 111-113°C.

MS m/z : 439 (M⁺+H).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₇ClF₂O₅S₂: C, 46.52; H, 3.90; Cl, 8.08; F, 8.66; S, 14.61. Found: C, 46.46; H, 3.82; Cl, 8.15; F, 8.66; S, 14.55.

参考例 42 : N- [2- (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] -N- (2-ヒドロキシエチル) カルバミン酸 t-ブチル



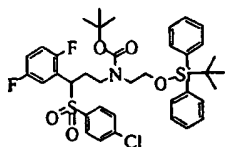
N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸 t-ブチル (9.00 g, 43.8 mmol) 及びイミダゾール (2.60 g, 38.2 mmol) をジクロロメタン/N, N-ジメチルホルムアミド混合液 (70ml / 70ml) に溶解し、室温にて t-ブチルクロロジフェニルシラン (8.1 ml, 31 mmol) を滴下した。滴下終了後、反応液を室温にて14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物にジエチルエーテルを加えた後、水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (7.41 g, 16.7 mmol, 54%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.05 (9H, s), 1.30-1.60 (9H, m), 3.30-3.52 (4H, m), 3.68-3.90 (4H, m), 7.34-7.50 (6H, m), 7.60-7.72 (4H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 2931, 2858, 1693, 1670, 1408, 1365, 1171, 1144, 1105, 1051, 933, 822, 737, 700, 613, 501.

MS m/z : 444 (M^+H).

実施例 256: N-[2-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-N-[3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル]カルバミン酸 t-ブチル



実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (500 mg, 1.65 mmol) 及び N-[2-(t-ブチルジフ

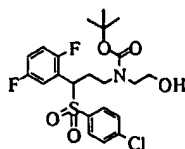
エニルシリルオキシ) エチル] -N-(2-ヒドロキシエチル) カルバミン酸 t-ブチル (950 mg, 2.14 mmol) をトルエン (20 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (600 mg, 2.49 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、9時間加熱還流した。反応液を放冷後、N-[2-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] -N-(2-ヒドロキシエチル) カルバミン酸 t-ブチル (500 mg, 1.13 mmol) 及びシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (300 mg, 1.24 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 15:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (1.14 g, 1.57 mmol, 95%) を淡黄褐色泡状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.97 (9H, s), 1.20-1.50 (9H, m), 2.29 (1H, br s), 2.62-2.78 (1H, m), 3.05-3.50 (4H, m), 3.66 (2H, br s), 4.40-4.60 (1H, m), 6.81 (1H, br s), 6.98 (1H, br s), 7.18-7.70 (15H, m).

IR (ATR) cm⁻¹: 2931, 1689, 1585, 1496, 1473, 1323, 1149, 1086, 737, 700, 613, 467, 426.

MS m/z : 726 (M⁺+H).

実施例 257: N-[3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル]-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸 t-ブチル



N-[2-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ) エチル] -N-[3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル] カルバミン酸 t-ブチル (1.13 g, 1.55 mmol) をテトラヒドロフラン (20

ml) に溶解し、氷冷下にてフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 5.0 ml, 5.0 mmol) を滴下した後、室温にて1時間攪拌した。反応液に水 (2 ml) を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (651 mg, 1.32 mmol, 85%) を白色泡状物質として得た。

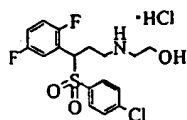
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (9H, s), 2.28–2.42 (1H, m), 2.70–2.80 (1H, m), 3.15–3.32 (3H, m), 3.40 (1H, br s), 3.68–3.80 (2H, m), 4.54 (1H, br s), 6.78–6.88 (1H, m), 6.95–7.03 (1H, m), 7.20–7.31 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3438, 2976, 2933, 1685, 1583, 1496, 1475, 1319, 1279, 1147, 1084, 1012, 827, 756, 710, 629, 555, 525, 467.

MS m/z : 490 (M^+H), 512 (M^+Na).

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{NO}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 53.44; H, 5.40; Cl, 7.17; F, 7.68; N, 2.83; S, 6.48. Found: C, 53.39; H, 5.45; Cl, 7.21; F, 7.48; N, 2.95; S, 6.51.

実施例 258: 2-[3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピルアミノ]エタノール塩酸塩



N-[3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル]-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸 *t*-ブチル (300 mg, 0.607 mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、氷冷下にてトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を滴下した。反応液を室温にて2時間攪拌した後、反応液

を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に1規定塩酸エタノール溶液 (5 ml)を加えた後、混合物を減圧濃縮し白色固体を得た。得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (249 mg, 0.579 mmol, 95%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.42-2.58 (1H, m), 2.77-2.90 (1H, m), 2.96 (1H, td, $J = 11.8, 4.8$ Hz), 3.06-3.15 (2H, m), 3.22 (1H, td, $J = 11.8, 5.1$ Hz), 3.75 (2H, dd, $J = 5.7, 4.5$ Hz), 4.89 (1H, dd, $J = 9.6, 5.3$ Hz), 6.98 (1H, td, $J = 9.3, 4.4$ Hz), 7.10-7.20 (1H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

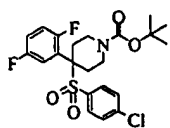
IR (ATR) cm^{-1} : 3535, 2956, 2902, 2677, 1576, 1496, 1306, 1232, 1192, 1146, 1084, 1016, 822, 754, 710, 633, 548, 521, 472, 442.

mp: 216-220°C.

MS m/z : 390 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 47.40; H, 4.56; Cl, 16.46; F, 8.82; N, 3.25; S, 7.44. Found: C, 47.52; H, 4.47; Cl, 16.47; F, 9.06; N, 3.36; S, 7.58.

実施例 259: 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ピペリジんカルボン酸 t-ブチル



実施例 257 で得られた N-[3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル]-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸 t-ブチル (200 mg, 0.404 mmol) をトルエン (10 ml) に溶解し、シアノメチレントリ n-ブチルホスホラン (200 mg, 0.829 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、8時間加熱還流した。反応液を放冷後、シアノメチレントリ

－n－ブチルホスホラン（200 mg, 0.829 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 4:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物（140 mg, 0.297 mmol, 74%）を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 2.27 (2H, br t, J = 14.2 Hz), 2.67 (4H, br s), 4.18 (2H, br s), 6.82–6.92 (1H, m), 7.03–7.16 (2H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.7 Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 2979, 1682, 1583, 1410, 1315, 1244, 1188, 1144, 1088, 831, 754, 623, 563, 534, 474.

mp: 101–106°C.

MS m/z : 472 (M⁺+H).

Anal. Calcd for C₂₂H₂₄ClF₂NO₄S: C, 55.99; H, 5.13; Cl, 7.51; F, 8.05; N, 2.97; S, 6.79. Found: C, 55.89; H, 5.19; Cl, 7.35; F, 7.97; N, 3.02; S, 6.80.

実施例 260 : 4－〔（4－クロロフェニル）スルホニル〕－4－（2，5－ジフルオロフェニル）ピペリジン塩酸塩



4－〔（4－クロロフェニル）スルホニル〕－4－（2，5－ジフルオロフェニル）－1－ピペリジンカルボン酸 t－ブチル（3.17 g, 6.72 mmol）をジクロロメタン（100 ml）に溶解し、氷冷下にてトリフルオロ酢酸（10.0 ml）を滴下した。反応液を室温にて2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮

残渣に 1 規定塩酸エタノール溶液 (30 ml) を加えた後、混合物を減圧濃縮し白色固体を得た。得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (2.74 g, 6.71 mmol, quant.) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.57 (2H, tm, $J = 14.1$ Hz), 2.85 (2H, tm, $J = 12.6$ Hz), 2.98 (2H, br s), 3.54 (2H, dm, $J = 13.7$ Hz), 7.02–7.12 (1H, m), 7.22–7.31 (2H, m), 7.43 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

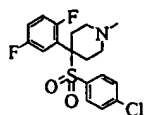
IR (ATR) cm^{-1} : 3338, 2943, 2713, 1579, 1495, 1469, 1311, 1196, 1144, 1082, 1012, 893, 818, 750, 623, 567.

mp: 239–246°C (decomp.).

MS m/z : 372 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 48.41; H, 4.42; Cl, 16.81; F, 9.01; N, 3.32; S, 7.60. Found: C, 48.60; H, 4.31; Cl, 16.33; F, 9.16; N, 3.46; S, 7.80.

実施例 261: 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-メチルピペリジン



4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (100 mg, 0.245 mmol)、トリエチルアミン (0.070 ml, 0.50 mmol) 及び 37% ホルムアルデヒド水溶液 (0.060 ml, 0.739 mmol) をジクロロメタン (5 ml) に加えた後、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (220 mg, 1.04 mmol) を加えた。室温にて14時間攪拌した後、反応液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.0 ml) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混

合物にジエチルエーテルを加えた後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 30:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (70 mg, 0.18 mmol, 74%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.90 (2H, tm, $J = 12.5$ Hz), 2.17 (3H, s), 2.42 (2H, tm, $J = 11.8$ Hz), 2.50–2.90 (2H, m), 2.89 (2H, dt, $J = 12.0, 2.9$ Hz), 6.82–6.92 (1H, m), 7.03–7.16 (2H, m), 7.38 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

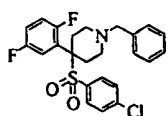
IR (ATR) cm^{-1} : 3084, 3006, 2943, 2850, 2796, 1577, 1496, 1462, 1313, 1281, 1184, 1147, 1086, 814 752, 712, 631, 571, 534, 474, 440.

mp: 172–175°C.

MS m/z : 386 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$: C, 56.03; H, 4.70; Cl, 9.19; F, 9.85; N, 3.63; S, 8.31. Found: C, 55.92; H, 4.72; Cl, 9.10; F, 9.91; N, 3.67; S, 8.39.

実施例 262: 1-ベンジル-4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン



実施例 260 で得られた 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (100 mg, 0.245 mmol)、トリエチルアミン (0.070 ml, 0.50 mmol) 及び ベンズアルデヒド (0.050 ml, 0.428 mmol)

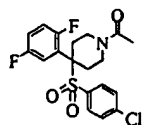
ol) をジクロロメタン (5 ml) に加えた後、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (110 mg, 0.500 mmol) を加えた。室温にて14時間攪拌した後、反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 ml) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルを加えた後、1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 50:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (87 mg, 0.19 mmol, 77%) を白色泡状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.93 (2H, br t, J = 12.5 Hz), 2.46 (2H, br t, J = 11.6 Hz), 2.65 (2H, br s), 2.93 (2H, dm, J = 12.5 Hz), 3.36 (2H, s), 6.81-6.94 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.34 (5H, m), 7.37 (4H, s).
IR (ATR) cm⁻¹: 2812, 2769, 1583, 1495, 1313, 1259, 1188, 1144, 1088, 810, 752, 698, 629, 571, 542, 469.

MS m/z : 462 (M⁺+H).

Anal. Calcd for C₂₄H₂₂ClF₂NO₂S: C, 62.40; H, 4.80; Cl, 7.67; F, 8.23; N, 3.03; S, 6.94. Found: C, 62.50; H, 4.98; Cl, 7.50; F, 8.05; N, 3.04; S, 6.90.

実施例263: 1-[4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジノ]-1-エタノン



実施例260で得られた4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (90 mg, 0.22 mmol) 及びトリエチルアミン (0.092 ml, 0.66 mmol) をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、室温

にて塩化アセチル (0.024 ml, 0.34 mmol) を加えた。室温にて14時間攪拌した後、反応液に飽和重曹水 (0.5 ml) を加えた。反応混合物を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 30:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (48 mg, 0.12 mmol, 53%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.08 (3H, s), 2.20-2.42 (2H, m), 2.49 (1H, br t, $J = 13.0$ Hz), 2.60-2.75 (1H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.01 (1H, br t, $J = 13.2$ Hz), 3.92 (1H, dm, $J = 13.4$ Hz), 4.70 (1H, dm, $J = 13.9$ Hz), 6.85-6.94 (1H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

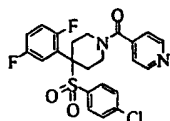
IR (ATR) cm^{-1} : 3084, 1653, 1496, 1427, 1309, 1279, 1244, 1144, 1088, 993, 754, 627, 563, 474.

mp: 159-160°C.

MS m/z : 414 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$: C, 55.14; H, 4.38; Cl, 8.57; F, 9.18; N, 3.38; S, 7.75. Found: C, 55.07; H, 4.49; Cl, 8.69; F, 9.30; N, 3.41; S, 7.77.

実施例 264: 4-[4-(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジノ](4-ピリジル)メタノン



実施例 263 と同様の方法により、実施例 260 で得られた 4-[4-(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン塩酸

塩 (80 mg, 0.20 mmol) 及びイソニコチノイルクロリド塩酸塩 (60 mg, 0.34 mmol) を用い、標記化合物 (84 mg, 0.18 mmol, 90%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.24-2.55 (2H, m), 2.60-2.90 (3H, m), 2.90-3.10 (1H, m), 3.70-3.82 (1H, m), 4.74-4.90 (1H, m), 6.84-6.92 (1H, m), 7.04-7.14 (2H, m), 7.18-7.25 (2H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.70 (2H, d, $J = 5.9$ Hz).

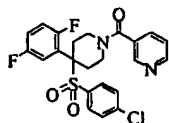
IR (ATR) cm^{-1} : 3032, 1630, 1496, 1439, 1311, 1279, 1146, 1086, 1013, 810, 752, 625, 561, 505.

mp: 245-248°C.

MS m/z : 477 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

FAB-MS: 477.0839 (Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 477.0851).

実施例 265: [4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジノ](3-ピリジル)メタノン



実施例 263 と同様の方法により、実施例 260 で得られた 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (90 mg, 0.22 mmol) 及びニコチノイルクロリド塩酸塩 (60 mg, 0.34 mmol) を用い、標記化合物 (75 mg, 0.16 mmol, 71%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.20-4.90 (8H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.08-7.18 (2H, m), 7.32-7.43 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.73 (1H, dt, $J = 7.8, 2.0$ Hz), 8.62 (1H, dd, $J = 2.0, 1.0$ Hz), 8.68 (1H, dd, $J = 4.9, 2.0$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 1631, 1585, 1493, 1444, 1315, 1144, 1088, 831, 756, 625,

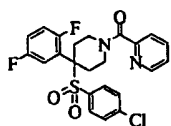
557, 505, 474.

mp: 119-124°C.

MS m/z : 477 (M⁺+H).

Anal. Calcd for C₂₃H₁₉ClF₂N₂O₃S: C, 57.92; H, 4.02; Cl, 7.43; F, 7.97; N, 5.87; S, 6.72. Found: C, 57.69; H, 4.08; Cl, 7.33; F, 7.97; N, 5.94; S, 6.78.

実施例 266 : [4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジノ](2-ピリジル)メタノン



実施例 263 と同様の方法により、実施例 260 で得られた 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (80 mg, 0.20 mmol) 及びピコリノイルクロリド塩酸塩 (60 mg, 0.34 mmol) を用い、標記化合物 (77 mg, 0.16 mmol, 82%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.35-2.52 (2H, m), 2.60-2.90 (3H, m), 3.09 (1H, br t, J = 13.1 Hz), 4.21 (1H, dm, J = 13.5 Hz), 4.83 (1H, dm, J = 14.0 Hz), 6.82-6.95 (1H, m), 7.04-7.18 (2H, m), 7.30-7.45 (5H, m), 7.65 (1H, dm, J = 7.8 Hz), 7.80 (1H, td, J = 7.8, 1.7 Hz), 8.55 (1H, dm, J = 4.9 Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 3084, 1635, 1496, 1311, 1146, 1086, 1007, 843, 804, 752, 629, 555, 467.

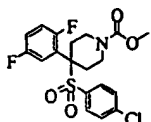
mp: 193-196°C.

MS m/z : 477 (M⁺+H).

Anal. Calcd for C₂₃H₁₉ClF₂N₂O₃S: C, 57.92; H, 4.02; Cl, 7.43; F, 7.97; N, 5.87; S, 6.72.

5.87; S, 6.72. Found: C, 57.94; H, 4.08; Cl, 7.48; F, 7.99; N, 5.92; S, 6.81.

実施例 267 : 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸メチル



実施例 263 と同様の方法により、実施例 260 で得られた 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (90 mg, 0.22 mmol) 及びクロロギ酸メチル (0.026 ml, 0.34 mmol) を用い、標記化合物 (62 mg, 0.14 mmol, 65%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.29 (2H, tm, $J = 12.1$ Hz), 2.55-2.85 (4H, m), 3.68 (3H, s), 4.22 (2H, br s), 6.82-6.92 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

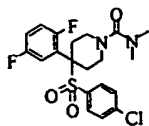
IR (ATR) cm^{-1} : 1695, 1493, 1450, 1400, 1248, 1188, 1142, 1090, 901, 825, 623, 565, 534, 474.

mp: 123-126°C.

MS m/z : 430 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}$: C, 53.09; H, 4.22; Cl, 8.25; F, 8.84; N, 3.26; S, 7.46. Found: C, 52.89; H, 4.20; Cl, 8.27; F, 8.90; N, 3.35; S, 7.58.

実施例 268 : N,N-ジメチル-4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド



実施例 263 と同様の方法により、実施例 260 で得られた 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (90 mg, 0.22 mmol) 及び N,N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.031 ml, 0.34 mmol) を用い、標記化合物 (81 mg, 0.18 mmol, 83%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (2H, br t, $J = 12.1$ Hz), 2.60-2.80 (4H, m), 2.81 (6H, s), 3.72 (2H, dm, $J = 13.7$ Hz), 6.82-6.92 (1H, m), 7.04-7.14 (2H, m), 7.35 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

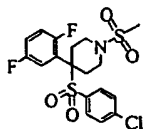
IR (ATR) cm^{-1} : 1651, 1576, 1496, 1469, 1365, 1308, 1190, 1146, 1074, 1034, 914, 814, 758, 752, 617, 561, 474.

mp: 143-146°C.

MS m/z : 443 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 54.24; H, 4.78; Cl, 8.00; F, 8.58; N, 6.32; S, 7.24. Found: C, 53.96; H, 4.73; Cl, 8.14; F, 8.64; N, 6.34; S, 7.32.

実施例 269: 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン



実施例 263 と同様の方法により、実施例 260 で得られた 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン塩酸

塩 (90 mg, 0.22 mmol) 及び塩化メタンスルホニル (0.026 ml, 0.34 mmol) を用い、標記化合物 (72 mg, 0.16 mmol, 73%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.48 (2H, br t, $J = 12.1$ Hz), 2.60-2.90 (4H, m), 2.72 (3H, s), 3.88 (2H, dm, $J = 12.9$ Hz), 6.88-6.96 (1H, m), 7.04-7.14 (2H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 8.9$ Hz).

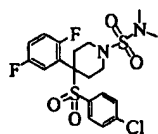
IR (ATR) cm^{-1} : 1579, 1495, 1308, 1257, 1138, 966, 814, 752, 623, 565, 513.

mp: 176-178°C.

MS m/z : 450 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$: C, 48.05; H, 4.03; Cl, 7.88; F, 8.45; N, 3.11; S, 14.25. Found: C, 48.02; H, 4.00; Cl, 7.91; F, 8.52; N, 3.22; S, 14.28.

実施例 270: N, N-ジメチル-4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1-ピペリジンスルホンアミド



実施例 263 と同様の方法により、実施例 260 で得られた 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (90 mg, 0.22 mmol) 及び N, N-ジメチルスルファモイルクロリド (0.036 ml, 0.34 mmol) を用い、標記化合物 (84 mg, 0.18 mmol, 80%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.45 (2H, br t, $J = 12.5$ Hz), 2.68-2.90 (4H, m), 2.79 (6H, s), 3.73 (2H, dm, $J = 13.4$ Hz), 6.80-6.92 (1H, m), 7.05-7.14 (2H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

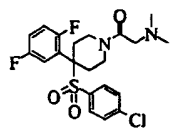
IR (ATR) cm^{-1} : 1576, 1493, 1469, 1315, 1144, 984, 904, 808, 742, 621, 553, 519, 472.

mp: 125-129°C.

MS m/z : 479 ($M^+ + H$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 47.65; H, 4.42; Cl, 7.40; F, 7.93; N, 5.85; S, 13.39. Found: C, 47.62; H, 4.40; Cl, 7.42; F, 8.03; N, 5.95; S, 13.43.

実施例 271 : 1-[4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジノ]-2-(ジメチルアミノ)-1-エタノール



実施例 260 で得られた 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (100 mg, 0.245 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (40 mg, 0.39 mmol) 及び N-メチルモルホリン (0.142 ml, 1.29 mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、室温にて 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (80 mg, 0.42 mmol) を加えた。室温にて 14 時間攪拌した後、反応液に飽和重曹水 (0.5 ml) を加えた。反応混合物を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 30:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (70 mg, 0.15 mmol, 62%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.15-2.40 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.50 (1H, br t, $J = 12.9$ Hz), 2.60-2.85 (2H, m), 2.93 (1H, br t, $J = 12.0$ Hz), 3.03

(1H, d, J = 13.2 Hz), 3.13 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.32 (1H, br d, J = 14.4 Hz), 4.67 (1H, br d, J = 13.7 Hz), 6.83-6.93 (1H, m), 7.02-7.16 (2H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz).

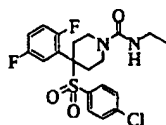
IR (ATR) cm^{-1} : 2829, 2773, 1635, 1460, 1313, 1142, 1090, 827, 806, 754, 625, 561, 523, 474.

mp: 88-92°C.

MS m/z : 457 ($M^+ + H$).

Anal. Calcd for $C_{21}H_{23}ClF_2N_2O_3S$: C, 55.20; H, 5.07; Cl, 7.76; F, 8.32; N, 6.13; S, 7.02. Found: C, 55.15; H, 5.18; Cl, 7.76; F, 8.40; N, 6.13; S, 7.13.

実施例 272: N-エチル-4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド



実施例 260 で得られた 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (80 mg, 0.20 mmol) 及びトリエチルアミン (0.092 ml, 0.66 mmol) をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、室温にてイソシアン酸エチル (0.027 ml, 0.34 mmol) を加えた。室温にて 6 時間攪拌した後、反応液に飽和重曹水 (0.5 ml) を加えた。反応混合物を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール = 50:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (74 mg, 0.17 mmol, 85%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.33 (2H, br t, J

= 11.8 Hz), 2.72 (4H, br t, $J = 12.0$ Hz), 3.18-3.30 (2H, m), 3.99 (2H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.30-4.40 (1H, m), 6.84-6.95 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

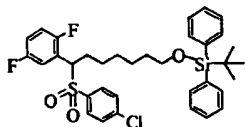
IR (ATR) cm^{-1} : 3286, 1622, 1496, 1309, 1265, 1144, 1090, 889, 825, 752, 629, 567, 542, 474.

mp: 172-174°C.

MS m/z : 443 ($M^+ + H$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 54.24; H, 4.78; Cl, 8.00; F, 8.58; N, 6.32; S, 7.24. Found: C, 54.18; H, 4.76; Cl, 8.15; F, 8.70; N, 6.41; S, 7.39.

実施例 273: 2- [7- (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) -1- [(4-クロロフェニル) スルホニル] ヘプチル] -1, 4-ジフルオロベンゼン



実施例 5 で得られた 2- [(4-クロロフェニル) スルホニルメチル] -1, 4-ジフルオロベンゼン (470 mg, 1.55 mmol) 及び 6- (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) -1-ヘキサノール (740 mg, 2.08 mmol) をトルエン (20 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (500 mg, 2.07 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、7時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (786 mg, 1.23 mmol, 79%) を淡黄褐色油状物質として得た。

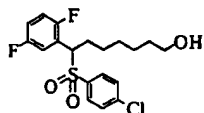
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (9H, s), 1.10-1.40 (6H, m), 1.42-1.55 (2H, m), 2.00-2.14 (1H, m), 2.35-2.48 (1H, m), 3.60 (2H, t, $J = 6.5$ Hz),

4.49 (1H, dd, $J = 11.6, 2.6$ Hz), 6.76-6.89 (1H, m), 6.94-7.03 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.34-7.50 (8H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.64 (4H, dm, $J = 8.1$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2931, 2856, 1583, 1496, 1427, 1323, 1149, 1105, 1084, 822, 700, 627, 613, 503, 486, 467.

MS m/z : 641 (M^+H).

実施例 274 : 7-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-7-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-ヘプタノール



2-[7-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]ヘプチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (786 mg, 1.23 mmol) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、氷冷下にてフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 4.0 ml, 4.0 mmol) を滴下した後、室温にて14時間攪拌した。反応液に水 (2 ml) を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (403 mg, 1.00 mmol, 81%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.10-1.75 (9H, m), 2.02-2.20 (1H, m), 2.38-2.52 (1H, m), 3.60 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 11.7, 3.2$ Hz), 6.78-6.90 (1H, m), 6.92-7.05 (1H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3338, 2935, 2860, 1583, 1495, 1325, 1149, 1082, 1012, 752,

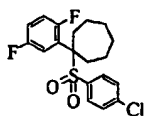
631, 542, 467.

mp: 77-79°C.

MS m/z : 403 ($M^+ + H$), 420 ($M^+ + NH_4$).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{21}ClF_2O_3S$: C, 56.64; H, 5.25; Cl, 8.80; F, 9.43; S, 7.96. Found: C, 56.16; H, 5.18; Cl, 8.80; F, 9.36; S, 8.00.

実施例 275 : 2 - [1 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] シクロヘプタ
ル - 1 , 4 - ジフルオロベンゼン



7 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 7 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヘプタノール (200 mg, 0.496 mmol) をトルエン (5 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (400 mg, 1.66 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 10:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (111 mg, 0.288 mmol, 58%) を白色粉末として得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.34-1.50 (4H, m), 1.50-1.68 (2H, m), 1.82-1.98 (2H, m), 2.36 (2H, tm, $J = 12.5$ Hz), 2.65-2.78 (2H, m), 6.84-6.94 (1H, m), 6.97-7.08 (2H, m), 7.34 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2931, 2856, 1577, 1493, 1473, 1308, 1277, 1186, 1140, 1086, 1012, 881, 818, 748, 710, 615, 559, 467.

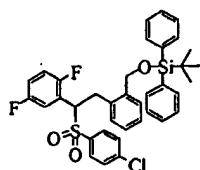
mp: 101-103°C.

MS m/z : 402 ($M^+ + NH_4$).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{19}ClF_2O_2S$: C, 59.29; H, 4.98; Cl, 9.21; F, 9.87; S, 8.

33. Found: C, 59.21; H, 4.86; Cl, 9.25; F, 9.96; S, 8.48.

実施例 276 : 2-[2-[2-[(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル]フェニル]-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]エチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



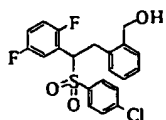
実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (600 mg, 1.98 mmol) 及び [2-[(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル]フェニル]メタノール (1.00 g, 2.66 mmol) をトルエン (20 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (640 mg, 2.65 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、2-[(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル]フェニル]メタノール (400 mg, 1.06 mmol) 及びシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (400 mg, 1.66 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 15:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (1.13 g, 1.71 mmol, 86%) を淡黄褐色油状物質として得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.09 (9H, s), 3.30 (1H, dd, $J = 14.7, 11.2$ Hz), 3.80 (1H, dd, $J = 14.7, 3.4$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.70-4.85 (2H, m), 6.64-6.74 (1H, m), 6.82 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.85-6.94 (1H, m), 7.03 (1H, td, $J = 7.5, 1.4$ Hz), 7.15 (1H, td, $J = 7.5, 1.2$ Hz), 7.20-7.55 (12H, m), 7.65-7.76 (4H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 2931, 2856, 1583, 1496, 1473, 1427, 1319, 1149, 1111, 1082, 822, 740, 700, 634, 501.

MS m/z : 661 ($M^+ + H$), 683 ($M^+ + Na$).

実施例 277: [2-[2-[(4-クロロフェニル) スルホニル] -2-(2,5-ジフルオロフェニル) エチル] フェニル] メタノール



2-[2-[2-[(t-ブチルジフェニルシリルオキシ) メチル] フェニル] -1-[(4-クロロフェニル) スルホニル] エチル] -1, 4-ジフルオロベンゼン (1.10 g, 1.66 mmol) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、氷冷下にてフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 5.0 ml, 5.0 mmol) を滴下した後、室温にて14時間攪拌した。反応液に水 (3 ml) を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (595 mg, 1.41 mmol, 85%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.92 (1H, dd, $J = 6.1, 4.9$ Hz), 3.35 (1H, dd, $J = 14.1, 10.0$ Hz), 4.00 (1H, dd, $J = 14.1, 3.4$ Hz), 4.66 (1H, dd, $J = 12.3, 4.9$ Hz), 4.81 (1H, dd, $J = 12.3, 6.1$ Hz), 5.10 (1H, dm, $J = 10.0$ Hz), 6.66-6.75 (1H, m), 6.82 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.89-6.98 (1H, m), 7.06 (1H, td, $J = 7.5, 1.5$ Hz), 7.17 (1H, td, $J = 7.5, 1.2$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.50 (1H, br s), 7.58 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3506, 1576, 1493, 1313, 1279, 1213, 1144, 1080, 1014, 829,

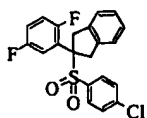
750, 708, 634, 536, 471.

mp: 107-108°C.

MS m/z : 422 (M^+).

Anal. Calcd for $C_{21}H_{17}ClF_3O_3S$: C, 59.65; H, 4.05; Cl, 8.38; F, 8.99; S, 7.58. Found: C, 59.46; H, 3.97; Cl, 8.41; F, 9.05; S, 7.67.

実施例 278 : 2-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-(2,5-ジフルオロフェニル)インダン



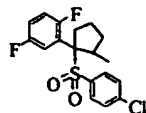
2-[[2-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル]フェニル]メタノール (80 mg, 0.19 mmol) をトルエン (5 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (140 mg, 0.580 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、8時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 5:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (32 mg, 0.079 mmol, 42%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.72 (2H, dm, $J = 17.6$ Hz), 4.18 (2H, dd, $J = 17.6, 2.9$ Hz), 6.95-7.04 (1H, m), 7.04-7.12 (4H, m), 7.12-7.21 (1H, m), 7.21-7.30 (1H, m), 7.23 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).
 IR (ATR) cm^{-1} : 1572, 1495, 1306, 1138, 1078, 821, 754, 656, 598, 571, 525, 478, 451.

mp: 209-210°C (dec.).

MS m/z : 422 ($M^+ + \text{NH}_4^+$).

実施例 279 : 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチルシクロペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例 38 にて得られた 2-[5-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチルペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (異性体混合物) (1.40 g, 2.23 mmol) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、氷冷下にてフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 5.0 ml, 5.0 mmol) を滴下した後、室温にて 14 時間攪拌した。反応液に水 (3 ml) を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-メチル-1-ペンタノール (異性体混合物) (879 mg, quant.) を無色油状物質として得た。

得られた 5-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-メチル-1-ペンタノール (異性体混合物) をトルエン (10 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (1.00 g, 4.14 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14 時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 20:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (423 mg, 1.14 mmol, 51%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.85 (1H, d, J = 6.8 Hz), 1.50-1.80 (1.67H, m), 1.72 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.84-2.50 (3H, m), 2.62-3.05 (2H, m), 3.3

0-3.45 (0.33H, m), 6.72-6.92 (1.33H, m), 6.92-7.06 (1H, m), 7.12-7.22 (0.67H, m), 7.27-7.40 (4H, m).

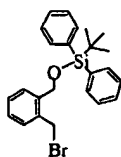
IR (ATR) cm^{-1} : 1579, 1493, 1300, 1263, 1190, 1136, 1092, 1080, 1012, 839, 823, 756, 746, 712, 638, 600, 579, 546, 517, 472.

mp: 105-109°C.

MS m/z : 393 ($M^+ + \text{Na}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 58.30; H, 4.57; Cl, 9.71; F, 10.15; S, 8.79. Found: C, 58.27; H, 4.57; Cl, 9.71; F, 10.15; S, 8.79.

参考例 43: (2-ブロモメチルベンジルオキシ) - t-ブチルジフェニルシリ
ン

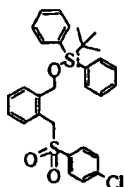


[2-[(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル]フェニル]メタノール (3.00 g, 7.97 mmol) 及び四臭化炭素 (3.40 g, 10.3 mmol) をジクロロメタン (50 ml) に溶解した後、氷冷下にてトリフェニルホスフィン (2.70 g, 10.3 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 ml) を滴下した。室温にて14時間攪拌後、反応混合液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 30:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (3.12 g, 7.10 mmol, 89%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.05 (9H, s), 4.51 (2H, s), 4.88 (2H, s), 7.20-7.51 (10H, m), 7.68 (4H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2929, 2856, 1427, 1105, 1068, 822, 739, 698, 607, 501.

実施例 280: t-ブチル [[2-[(4-クロロフェニル)スルホニル]メ

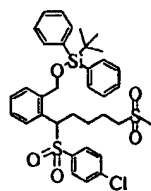
チル] ベンジル] オキシ] ジフェニルシラン

(2-ブロモメチルベンジルオキシ) - t-ブチルジフェニルシラン (3.10 g, 7.05 mmol) をプロパノール (20 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (1.80 g, 9.06 mmol) を加えた後、90℃にて14時間攪拌した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物 (3.90 g, quant.) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.03 (9H, s), 4.43 (2H, s), 4.47 (2H, s), 7.20-7.28 (1H, m), 7.28-7.37 (4H, m), 7.37-7.52 (9H, m), 7.60 (4H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz).

MS m/z : 535 (M⁺H).

実施例 281 : t-ブチル [[2 - [1 - [(4-クロロフェニル) スルホニル] - 5 - (メチルスルホニル) ペンチル] ベンジル] オキシ] ジフェニルシラン



t-ブチル [[2 - [[(4-クロロフェニル) スルホニル] メチル] ベンジル] オキシ] ジフェニルシラン (350 mg, 0.654 mmol) 及び参考例 3 で得られた 4 - (メチルスルホニル) - 1-ブタノール (200 mg, 1.31 mmol) をトルエン (5 ml) に溶解し、シアノメチレントリ- n-ブチルホスホラン (350 mg, 1.45

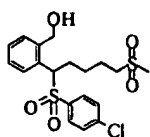
mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (300 mg, 1.24 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:2 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (175 mg, 0.261 mmol, 40%) を淡黄褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.05 (9H, s), 1.18-1.30 (1H, m), 1.30-1.44 (1H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.08-2.24 (1H, m), 2.35-2.48 (1H, m), 2.74-2.85 (2H, m), 2.80 (3H, s), 4.13 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 4.35 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz), 7.18-7.25 (3H, m), 7.25-7.45 (8H, m), 7.45-7.53 (3H, m), 7.55-7.68 (4H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 2929, 2856, 1583, 1473, 1321, 1147, 1105, 1088, 833, 775, 741, 702, 623, 569, 503.

MS m/z : 669 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 691 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

実施例 282: [2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]フェニル]メタノール



t-ブチル [[2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-5-(メチルスルホニル)ペンチル]ベンジル]オキシ]ジフェニルシラン (175 mg, 0.261 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、氷冷下にてフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 0.6 ml, 0.6 mmol) を滴下した後、室温にて1時間攪拌した。反応液に水 (0.5 ml) を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、

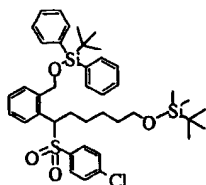
ジクロロメタン：メタノール = 30:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (87 mg, 0.20 mmol, 61%) を淡黄褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.60 (2H, m), 1.65-1.95 (2H, m), 2.10-2.40 (3H, m), 2.70-3.00 (2H, m), 2.82 (3H, s), 4.43 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.81 (1H, dd, $J = 11.1, 4.0$ Hz), 7.15-7.30 (1H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 7.56 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3506, 2931, 1579, 1475, 1394, 1277, 1138, 1084, 1012, 964, 829, 798, 756, 712, 629, 563, 519, 463.

MS m/z : 448 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$), 453 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

実施例 283: t-ブチル [[6-[[2-[(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル]フェニル]-6-[(4-クロロフェニル)スルホニル]ヘキシル]オキシ]ジメチルシラン



実施例 280 で得られた t-ブチル [[2-[[4-クロロフェニル)スルホニル]メチル]ベンジル]オキシ]ジフェニルシラン (1.00 g, 1.87 mmol) 及び 5-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1-ペンタノール (0.68 ml, 2.8 mmol) をトルエン (7 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (650 mg, 2.69 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、5-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1-ペンタノール (0.34 ml, 1.4 mmol) 及びシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (300 mg, 1.24 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、10時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマト

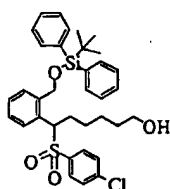
グラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 15:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (932 mg, 1.27 mmol, 68%) を淡黄褐色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.00 (6H, s), 0.80-1.60 (6H, m), 0.86 (9H, s), 1.04 (9H, s), 2.04-2.20 (1H, m), 2.28-2.40 (1H, m), 3.48 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.10 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.35-4.48 (2H, m), 7.16-7.23 (2H, m), 7.23-7.55 (12H, m), 7.55-7.70 (4H, m).

IR (ATR) cm⁻¹: 2929, 2856, 1583, 1473, 1321, 1147, 1103, 1088, 1014, 831, 775, 741, 700, 623, 567, 503.

MS m/z : 735 (M⁺+H), 757 (M⁺+Na).

実施例 284 : 6 - [2 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) メチルフェニル] - 6 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 1 - ヘキサノール



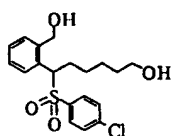
t - ブチル [[6 - [2 - [(t - ブチルジフェニルシリルオキシ) メチル] フェニル] - 6 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] ヘキシル] オキシ] ジメチルシラン (830 mg, 1.13 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解し、p - トルエンスルホン酸一水和物 (25 mg, 0.13 mmol) を加えた後、室温にて2時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン (0.080 ml, 0.57 mmol) を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 100:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (580 mg, 0.934 mmol, 83%) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.04 (9H, s), 1.10-1.50 (7H, m), 2.08-2.20 (1H, m), 2.30-2.42 (1H, m), 3.45-3.56 (2H, m), 4.11 (1H, d, J = 12.7 Hz),

4.40 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 4.44 (1H, dd, $J = 11.0, 4.2$ Hz), 7.15-7.22 (2H, m), 7.22-7.36 (5H, m), 7.36-7.51 (7H, m), 7.58 (2H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 7.63 (2H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz).

MS m/z : 621 ($M^+ + H$), 638 ($M^+ + Na$).

実施例 285 : 6-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-6-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-1-ヘキサノール



6-[2-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチルフェニル]-6-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-1-ヘキサノール (200 mg, 0.322 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、氷冷下にてフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 0.7 ml, 0.7 mmol) を滴下した後、室温にて1時間攪拌した。反応液に水 (0.2 ml) を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 30:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (86 mg, 0.23 mmol, 70%) を無色油状物質として得た。

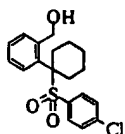
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.10-1.60 (7H, m), 2.08-2.30 (2H, m), 2.37 (1H, br s), 3.45-3.60 (2H, m), 4.44-4.60 (2H, m), 4.78 (1H, dd, $J = 11.0, 4.2$ Hz), 7.28-7.50 (4H, m), 7.43 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3367, 2935, 2862, 1579, 1475, 1392, 1308, 1277, 1142, 1082, 1012, 756, 631, 565, 461.

MS m/z : 735 ($M^+ + H$), 757 ($M^+ + Na$).

FAB-MS: 383.1098 (Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClO}_4\text{S}$: 383.1084).

実施例 286 : [2 - [1 - [(4-クロロフェニル) スルホニル] シクロヘキシル] フェニル] メタノール



実施例 284 で得られた 6 - [2 - (t-ブチルジフェニルシリルオキシ) メチルフェニル] - 6 - [(4-クロロフェニル) スルホニル] - 1 - ヘキサノール (447 mg, 0.719 mmol) をトルエン (5 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (350 mg, 0.145 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14 時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 15:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、無色油状物質 (190 mg) を得た。

得られた無色油状物質をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、氷冷下にてフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 0.6 ml, 0.6 mmol) を滴下した後、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水 (1.0 ml) を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 4:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (40 mg, 0.11 mmol, 15%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.15-1.45 (3H, m), 1.45-1.80 (2H, m), 1.80-1.98 (1H, m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 5.03-5.20 (1H, m), 6.85 (1H, dm, J = 7.6 Hz), 7.09 (1H, tm, J = 7.7 Hz), 7.24-7.40 (5H, m), 7.62 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz).

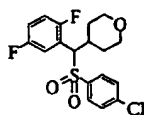
IR (ATR) cm⁻¹: 3575, 2925, 1574, 1471, 1448, 1389, 1296, 1275, 1136, 1082, 1011, 989, 835, 785, 706, 615, 577, 467.

mp: 148-150°C (dec.).

MS m/z : 382 ($M^+ + NH_4$).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{21}ClO_3S$: C, 62.54; H, 5.80; Cl, 9.72; S, 8.79. Found: C, 62.54; H, 5.73; Cl, 9.70; S, 8.93.

実施例 287 : 4-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] テトラヒドロピラン



実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル) スルホニルメチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン (200 mg, 0.661 mmol) 及びテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オール (0.13 ml, 1.36 mmol) をトルエン (10 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (330 mg, 1.37 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (200 mg, 0.829 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 4:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (157 mg, 0.406 mmol, 61%) を白色粉末として得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.28-1.48 (2H, m), 1.71 (1H, ddd, $J = 25.3, 11.7, 4.3$ Hz), 2.37 (1H, br d, $J = 12.7$ Hz), 2.70-2.88 (1H, m), 3.40 (1H, td, $J = 11.7, 2.5$ Hz), 3.50 (1H, td, $J = 12.0, 2.2$ Hz), 3.91 (1H, dm, $J = 11.2$ Hz), 4.02 (1H, dm, $J = 11.7$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.68-6.80 (1H, m), 6.88-6.98 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36-7.45 (1H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2952, 2833, 1576, 1495, 1308, 1275, 1236, 1144, 1082, 879, 829, 788, 752, 733, 710, 615, 602, 559, 519, 465, 447.

mp: 150–152°C.

MS m/z : 387 (M^+H).

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 55.89; H, 4.43; Cl, 9.16; F, 9.82; S, 8.29. Found: C, 55.64; H, 4.27; Cl, 9.41; F, 9.89; S, 8.28.

参考例 44: テトラヒドロチオピラン-4-オール

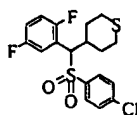


テトラヒドロチオピラン-4-オン (5.00 g, 43.0 mmol) をメタノール (100 ml) に溶解し、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (1.6 g, 42.3 mmol) を加えた後、室温にて14時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた濃縮残渣に水 (50 ml) を加え、1規定塩酸を用いて液性を弱酸性とした後、ジエチルエーテルにて抽出した。抽出液を、1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して標記化合物 (4.40 g, 37.2 mmol, 87%) を淡黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (1H, br s), 1.64–1.80 (2H, m), 2.10–2.24 (2H, m), 2.55–2.70 (2H, m), 2.73–2.88 (2H, m), 3.60–3.75 (1H, m).

MS m/z : 119 (M^+H).

実施例 288: 4-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] テトラヒドロチオピラン



実施例5で得られた2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(500 mg, 1.65 mmol)及びテトラヒドロチオピラン-4-オール(400 mg, 3.38 mmol)をトルエン(20 ml)に溶解し、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン(800 mg, 3.31 mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン(400 mg, 1.66 mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 15:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサン/ジイソプロピルエーテル混合液にて洗浄し、標記化合物(404 mg, 1.00 mmol, 61%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.47 (1H, ddd, J = 23.4, 10.0, 3.3 Hz), 1.68 (1H, ddd, J = 25.0, 11.4, 3.3 Hz), 2.13 (1H, dm, J = 11.4 Hz), 2.50-2.78 (5H, m), 2.82 (1H, td, J = 12.8, 2.6 Hz), 4.47 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.72-6.82 (1H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40-7.60 (1H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 2939, 2887, 1576, 1493, 1425, 1317, 1281, 1240, 1142, 1084, 1012, 866, 831, 781, 750, 731, 710, 631, 615, 548, 467.

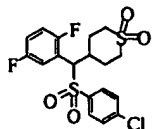
mp: 150-152°C.

MS m/z : 403 (M⁺+H).

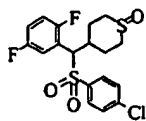
Anal. Calcd for C₁₈H₁₇ClF₂O₂S₂: C, 53.66; H, 4.25; Cl, 8.80; F, 9.43; S, 15.92. Found: C, 53.52; H, 4.21; Cl, 9.00; F, 9.54; S, 15.88.

実施例289: 4-[[(4-クロロフェニル)スルホニル] (2,5-ジフルオロフェニル)メチル]テトラヒドロチオピラン-1,1-ジオキシド(化合物A)及び4-[[(4-クロロフェニル)スルホニル] (2,5-ジフルオロフ

エニル) メチル] テトラヒドロチオピラン-1-オキシド (化合物B (異性体A) 及び化合物B (異性体B))



化合物A



化合物B

4- [[(4-クロロフェニル) スルホニル] (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] テトラヒドロチオピラン (360 mg, 0.893 mmol) をジクロロメタン (15 ml) に溶解した後、氷冷下にて3-クロロ過安息香酸 (320 mg, 1.85 mmol) を加えた。室温にて14時間攪拌後、反応液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジクロロメタンに溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物A (187 mg, 0.430 mmol, 48%) を白色粉末として得た。さらに、ジクロロメタン：メタノール = 50:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物B (異性体A) 及び標記化合物B (異性体B) の混合物を白色固体として得た。得られた混合物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール = 80:1) にて分離精製した後、得られた白色固体をそれぞれジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物B (異性体A) (低極性) (78 mg, 0.19 mmol, 21%) を白色粉末として、標記化合物B (異性体B) (高極性) (69 mg, 0.17 mmol, 19%) を白色粉末として得た。

化合物A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.85-2.00 (1H, m), 2.18-2.35 (2H, m), 2.68-2.91 (2H, m), 2.98-3.10 (2H, m), 3.10-3.28 (2H, m), 4.54 (1H, br d, J = 7.1 Hz), 6.74-6.90 (1H, m), 6.94-7.06 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.7 Hz),

7.35–7.55 (1H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 1576, 1493, 1290, 1146, 1120, 1080, 874, 829, 752, 735, 710, 631, 623, 592, 552, 530, 498, 471, 424.

mp: 245–248°C.

MS m/z : 435 (M^+H).

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 49.71; H, 3.94; Cl, 8.15; F, 8.74; S, 14.75. Found: C, 49.38; H, 3.87; Cl, 8.50; F, 8.86; S, 14.62.

化合物B (異性体A)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.76 (1H, br d, $J = 13.4$ Hz), 2.18 (1H, ddm, $J = 25.4, 12.5$ Hz), 2.32–2.70 (4H, m), 2.74–2.90 (1H, m), 2.98 (1H, dm, $J = 14.0$ Hz), 3.09 (1H, dm, $J = 14.4$ Hz), 4.53 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.72–6.86 (1H, m), 6.90–7.02 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.40–7.60 (1H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 1585, 1495, 1315, 1300, 1242, 1220, 1147, 1086, 1049, 997, 874, 831, 752, 733, 625, 596, 553, 525, 482.

mp: 255–256°C.

MS m/z : 419 (M^+H).

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}_2$: C, 51.61; H, 4.09; Cl, 8.46; F, 9.07; S, 15.31. Found: C, 51.51; H, 4.04; Cl, 8.69; F, 9.15; S, 15.20.

化合物B (異性体B)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (1H, ddm, $J = 22.3, 11.7$ Hz), 1.92 (1H, ddm, $J = 11.7, 11.0$ Hz), 2.14–2.27 (1H, m), 2.66 (1H, td, $J = 12.2, 2.7$ Hz), 2.70–2.90 (3H, m), 3.10–3.24 (1H, m), 3.32–3.44 (1H, m), 4.49 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.72–6.85 (1H, m), 6.90–7.02 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.34–7.50 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2912, 1574, 1496, 1298, 1246, 1144, 1080, 1001, 800, 752,

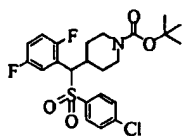
735, 714, 619, 561, 552, 517, 469.

mp: 184-187°C.

MS m/z : 419 ($M^+ + H$).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{17}ClF_2O_3S_2$: C, 51.61; H, 4.09; Cl, 8.46; F, 9.07; S, 15.31. Found: C, 51.82; H, 4.23; Cl, 8.42; F, 9.12; S, 15.07.

実施例 290 : 4 - [[(4 - クロロフェニル) スルホニル] (2, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] - 1 - ピペリジンカルボン酸 t - ブチル



実施例 5 で得られた 2 - [(4 - クロロフェニル) スルホニルメチル] - 1, 4 - ジフルオロベンゼン (1.25 g, 4.13 mmol) 及び 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジンカルボン酸 t - ブチル (1.70 g, 8.44 mmol) をトルエン (50 ml) に溶解し、シアノメチレントリ n - ブチルホスホラン (2.00 g, 8.29 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14 時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (1.68 g, 3.46 mmol, 84%) を白色粉末として得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.10-1.25 (1H, m), 1.40-1.70 (2H, m), 1.44 (9H, s), 2.30-2.50 (1H, m), 2.60-2.95 (3H, m), 4.00-4.25 (2H, m), 4.45 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.69-6.80 (1H, m), 6.88-6.98 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.35-7.50 (1H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

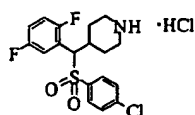
IR (ATR) cm^{-1} : 2979, 2935, 1682, 1583, 1493, 1421, 1319, 1281, 1240, 1165, 1122, 1078, 881, 835, 793, 752, 634, 534, 472.

mp: 193-196°C.

MS m/z : 486 (M^+H), 508 (M^+Na).

Anal. Calcd for $C_{23}H_{26}ClF_2NO_4S$: C, 56.84; H, 5.39; Cl, 7.30; F, 7.82; N, 2.88; S, 6.60. Found: C, 56.41; H, 5.43; Cl, 7.77; F, 7.61; N, 2.99; S, 6.58.

実施例 291 : 4 - [[(4 - クロロフェニル) スルホニル] (2, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] ピペリジン塩酸塩



4 - [[(4 - クロロフェニル) スルホニル] (2, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] - 1 - ピペリジンカルボン酸 *t* - ブチル (1.56 g, 3.21 mmol) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下にてトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) を滴下した。反応液を室温にて2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にジクロロメタン (10 ml) 及び1規定塩酸エタノール溶液 (10 ml) を加えた後、減圧濃縮し白色固体を得た。得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (1.36 g, 3.12 mmol, 97%) を白色粉末として得た。

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.38-1.52 (1H, m), 1.70-1.92 (2H, m), 2.73 (1H, br d, $J = 14.2$ Hz), 2.86-3.00 (1H, m), 3.05 (1H, td, $J = 12.9, 3.1$ Hz), 3.13 (1H, td, $J = 13.1, 3.1$ Hz), 3.30-3.40 (1H, m), 3.48 (1H, dm, $J = 13.0$ Hz), 4.72 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.82-6.98 (1H, m), 7.04-7.12 (1H, m), 7.40-7.55 (1H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

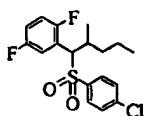
IR (ATR) cm^{-1} : 2950, 2719, 1583, 1491, 1317, 1146, 1084, 831, 752, 617, 596, 552, 470.

mp: 184-190°C.

MS m/z : 386 (M^+H).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{18}ClF_2NO_2S \cdot HCl \cdot 0.75H_2O$: C, 49.61; H, 4.74; Cl, 16.27; F, 8.72; N, 3.21; S, 7.36. Found: C, 49.57; H, 4.75; Cl, 15.79; F, 9.16; N, 3.34; S, 7.25.

実施例 292 : 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-メチルペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (異性体 292-A 及び異性体 292-B)



実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (200 mg, 0.661 mmol) 及び 2-ペンタノール (0.144 ml, 1.33 mmol) をトルエン (3 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (0.320 ml) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14 時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 50:1) にて分離精製し、標記異性体 292-A (低極性) (67 mg, 0.18 mmol, 27%) を白色粉末として、標記異性体 292-B (高極性) (45 mg, 0.12 mmol, 19%) を白色固体として得た。

異性体 292-A

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.20-1.52 (3H, m), 1.52-1.68 (1H, m), 2.72-2.90 (1H, m), 4.51 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.73-6.85 (1H, m), 6.88-6.99 (1H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.46-7.60 (1H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2970, 2866, 1583, 1496, 1475, 1394, 1303, 1277, 1234,

1176, 1140, 1078, 1014, 883, 831, 790, 752, 727, 708, 621, 598, 561, 534, 472.

mp: 85-87°C.

MS m/z : 373 ($M^+ + H$), 395 ($M^+ + Na$).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{19}ClF_2O_2S$: C, 57.89; H, 5.14; Cl, 9.51; F, 10.19; S, 8.61. Found: C, 57.96; H, 5.14; Cl, 9.44; F, 10.19; S, 8.75.

異性体 292-B

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.81 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.00-1.12 (1H, m), 1.15-1.45 (3H, m), 1.34 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.60-2.72 (1H, m), 4.43 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.67-6.78 (1H, m), 6.88-6.95 (1H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.36-7.45 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

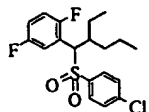
IR (ATR) cm^{-1} : 2976, 2933, 1585, 1495, 1394, 1323, 1238, 1178, 1149, 1086, 1014, 868, 829, 783, 754, 729, 710, 625, 559, 528, 472.

mp: 47-50°C.

MS m/z : 373 ($M^+ + H$), 395 ($M^+ + Na$).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{19}ClF_2O_2S$: C, 57.89; H, 5.14; Cl, 9.51; F, 10.19; S, 8.61. Found: C, 57.97; H, 5.11; Cl, 9.45; F, 10.21; S, 8.69.

実施例 293 : 2-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-エチルペンチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (異性体 293-A 及び異性体混合物)



実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (200 mg, 0.661 mmol) 及び 3-ヘキサノール (0.150 ml,

1.35 mmol) をトルエン (3 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (0.320 ml) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 200:1) にて分離精製し、標記異性体 293-A (低極性) (37 mg, 0.096 mmol, 15%) を白色粉末として、標記異性体混合物 (44 mg, 0.11 mmol, 17%) を白色粉末として得た。

異性体 293-A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.84 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.00-1.16 (1H, m), 1.30-1.50 (2H, m), 1.55-1.90 (3H, m), 2.50-2.63 (1H, m), 4.59 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.69-6.80 (1H, m), 6.88-6.95 (1H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.4 Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 2966, 1583, 1496, 1475, 1306, 1277, 1242, 1176, 1140, 1086, 881, 831, 802, 752, 725, 710, 621, 561, 538, 478, 462, 451.

mp: 85-89°C.

MS m/z : 387 (M⁺+H), 409 (M⁺+Na).

Anal. Calcd for C₁₉H₂₁ClF₂O₂S: C, 58.98; H, 5.47; Cl, 9.16; F, 9.82; S, 8.29. Found: C, 59.18; H, 5.65; Cl, 9.16; F, 9.83; S, 8.38.

異性体混合物

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.84 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.90-1.00 (3H, m), 1.00-1.16 (1H, m), 1.20-1.50 (2H, m), 1.55-1.90 (3H, m), 2.50-2.63 (1H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 6.69-6.80 (1H, m), 6.88-6.95 (1H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.4 Hz).

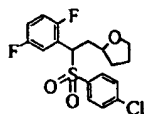
IR (ATR) cm⁻¹: 2956, 1583, 1572, 1495, 1479, 1319, 1298, 1279, 1230, 1142, 1090, 1016, 887, 812, 752, 715, 660, 615, 563, 534, 469.

mp: 95-99°C.

MS m/z : 387 ($M^+ + H$), 409 ($M^+ + Na$).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{21}ClF_2O_2S$: C, 58.98; H, 5.47; Cl, 9.16; F, 9.82; S, 8.29. Found: C, 58.99; H, 5.37; Cl, 9.19; F, 9.88; S, 8.43.

実施例 294 : 2-[2-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル]テトラヒドロフラン (異性体 294-A 及び 異性体 294-B)



実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (200 mg, 0.661 mmol) 及びテトラヒドロフルフリルアルコール (0.13 ml, 1.34 mmol) をトルエン (3 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (0.320 ml) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14 時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒系を使用) にて分離精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をそれぞれヘキサンにて洗浄し、標記異性体 294-A (低極性) (102 mg, 0.264 mmol, 40%) を白色粉末として、標記異性体 294-B (高極性) (39 mg, 0.10 mmol, 15%) を白色粉末として得た。

異性体 294-A

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.50-1.65 (1H, m), 1.75-2.05 (3H, m), 2.26 (1H, tm, $J = 12.9$ Hz), 2.48 (1H, tm, $J = 10.4$ Hz), 3.50-3.60 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.76-3.88 (1H, m), 4.86 (1H, dm, $J = 12.2$ Hz), 6.78-6.90 (1H, m), 6.92-7.01 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2960, 2852, 1576, 1493, 1309, 1281, 1194, 1132, 1084, 1065, 1012, 903, 831, 810, 775, 746, 727, 708, 596, 575, 536, 471, 436.

mp: 99–105°C.

MS m/z : 387 (M^+H).

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 55.89; H, 4.43; Cl, 9.16; F, 9.82; S, 8.29. Found: C, 56.28; H, 4.80; Cl, 8.94; F, 9.63; S, 8.19.

異性体 294-B

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42–1.58 (1H, m), 1.76–1.04 (3H, m), 2.22–2.33 (1H, m), 2.58–2.70 (1H, m), 3.60–3.70 (1H, m), 3.70–3.80 (1H, m), 3.88–3.99 (1H, m), 4.64–4.73 (1H, m), 6.75–6.88 (1H, m), 6.92–7.01 (1H, m), 7.20–7.30 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

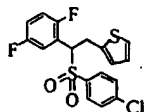
IR (ATR) cm^{-1} : 2976, 1585, 1496, 1311, 1277, 1221, 1153, 1088, 1061, 922, 879, 829, 779, 752, 712, 629, 607, 561, 532, 472.

mp: 98–105°C.

MS m/z : 387 (M^+H).

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 55.89; H, 4.43; Cl, 9.16; F, 9.82; S, 8.29. Found: C, 55.88; H, 4.54; Cl, 9.22; F, 9.96; S, 8.42.

実施例 295 : 2-[2-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル]チオフェン



実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (100 mg, 0.330 mmol) 及び 2-チオフェンメタノール

(0.065 ml, 0.69 mmol) をトルエン (3 ml) に溶解し、シアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン (0.160 ml) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒系を使用) にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (92 mg, 0.23 mmol, 70%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.60 (1H, dd, $J = 15.1, 11.9$ Hz), 4.02 (1H, dm, $J = 15.1$ Hz), 4.80 (1H, dd, $J = 11.9, 2.5$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 3.5, 1.1$ Hz), 6.70–6.84 (2H, m), 6.92–7.00 (1H, m), 7.04 (1H, dd, $J = 5.3, 1.1$ Hz), 7.32–7.44 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

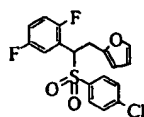
IR (ATR) cm^{-1} : 1496, 1319, 1244, 1219, 1149, 1084, 1014, 881, 825, 775, 758, 694, 629, 532, 467.

mp: 127–130°C.

MS m/z : 399 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}_2$: C, 54.20; H, 3.29; Cl, 8.89; F, 9.53; S, 16.08. Found: C, 54.19; H, 3.31; Cl, 9.20; F, 9.51; S, 16.24.

実施例 296: 2-[2-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-2-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル]フラン



実施例 295 と同様の方法により、実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (100 mg, 0.330 mmol) 及びフルフリルアルコール (0.060 ml, 0.69 mmol) を用い、標記化合物

(26 mg, 0.068 mmol, 21%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.43 (1H, dd, J = 15.4, 11.6 Hz), 3.78 (1H, dd, J = 15.4, 3.7 Hz), 4.93 (1H, dd, J = 11.6, 3.7 Hz), 5.89-5.91 (1H, m), 6.14 (1H, dd, J = 3.2, 1.7 Hz), 6.73-6.82 (1H, m), 6.90-6.99 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 1.7, 0.7 Hz), 7.25-7.34 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz).

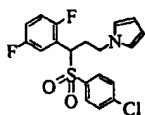
IR (ATR) cm⁻¹: 1585, 1495, 1319, 1151, 1086, 1014, 926, 831, 762, 613, 594, 573, 552, 532, 472.

mp: 90-93°C.

MS m/z : 383 (M⁺H).

Anal. Calcd for C₁₈H₁₃ClF₂O₃S: C, 56.48; H, 3.42; Cl, 9.26; F, 9.93; S, 8.38. Found: C, 56.53; H, 3.39; Cl, 9.17; F, 9.92; S, 8.55.

実施例 297 : 1 - [3 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 3 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) プロピル] - 1 H - ピロール



実施例 295 と同様の方法により、実施例 5 で得られた 2 - [(4 - クロロフェニル) スルホニルメチル] - 1 , 4 - ジフルオロベンゼン (100 mg, 0.330 mmol) 及び 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロール (0.070 ml, 0.67 mmol) を用い、標記化合物 (46 mg, 0.12 mmol, 35%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.42-2.57 (1H, m), 2.88-3.00 (1H, m), 3.79 (1H, ddd, J = 14.3, 8.5, 5.9 Hz), 4.06 (1H, dtm, J = 14.3, 7.1 Hz), 4.34 (1H, dd, J = 10.0, 3.9 Hz), 6.11 (2H, t, J = 2.2 Hz), 6.49 (2H, t, J = 2.2 Hz), 6.80-6.88 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.36

(2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

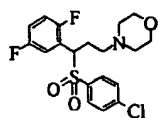
IR (ATR) cm^{-1} : 1576, 1493, 1325, 1306, 1271, 1236, 1176, 1146, 1082, 877, 827, 764, 737, 714, 677, 621, 588, 553, 519, 463, 428.

mp: 108–113°C.

MS m/z : 396 ($M^+ + H$).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{16}ClF_2NO_2S$: C, 57.65; H, 4.07; Cl, 8.96; F, 9.60; N, 3.54; S, 8.10. Found: C, 57.82; H, 4.05; Cl, 9.05; F, 9.69; N, 3.69; S, 8.23.

実施例 298 : 4-[3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル]モルホリン



実施例 295 と同様の方法により、実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (100 mg, 0.330 mmol) 及び 4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン (0.080 ml, 0.66 mmol) を用い、標記化合物 (89 mg, 0.21 mmol, 65%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.08–2.28 (4H, m), 2.30–2.48 (3H, m), 2.62–2.77 (1H, m), 3.61 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.80 (1H, dm, $J = 9.8$ Hz), 6.78–6.87 (1H, m), 6.94–7.03 (1H, m), 7.21–7.30 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

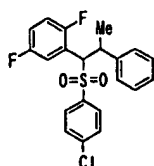
IR (ATR) cm^{-1} : 2827, 2792, 1585, 1495, 1477, 1313, 1279, 1238, 1151, 1117, 1084, 1014, 868, 839, 752, 636, 559, 536, 468.

mp: 149–151°C.

MS m/z : 416 ($M^+ + H$).

FAB-MS: 416.0903 (Calcd for $C_{19}H_{21}ClF_2O_3S$: 416.0899).

実施例 299: 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-フェニルプロピル]-1,4-ジフルオロベンゼン (異性体 299-A 及び異性体 299-B)



アルゴン雰囲気下、実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル) スルホニルメチル] -1,4-ジフルオロベンゼン (100 mg, 0.330 mmol)、および DL-1-フェニルエチルアルコール (79.9 μ l, 0.661 mmol) をトルエン (3 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (159 μ l, 0.661 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、13 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 85:15) にて分離精製した。得られた固体をそれぞれヘキサンで洗浄し、標記異性体 299-A (低極性化合物) (53 mg, 0.130 mmol, 40%) を白色粉末として、標記異性体 299-B (高極性化合物) (20 mg, 0.0492 mmol, 15%) を無色柱状晶として得た。

異性体 299-A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.80 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.83-3.94 (1H, m), 4.81-4.92 (1H, m), 6.40-6.51 (1H, m), 6.63-6.72 (1H, m), 7.02-7.26 (6H, m), 7.28 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3087, 2931, 1575, 1492, 1452, 1427, 1394, 1315, 1282, 1243, 1195, 1174, 1137, 1089, 1012.

mp: 160-161 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 407 (M^+H).

Anal. calcd for $C_{21}H_{17}ClF_2O_2S$: C, 61.99; H, 4.21; Cl, 8.71; F, 9.34; S, 7.88. Found: C, 61.77; H, 4.23; Cl, 8.83; F, 9.24; S, 7.98.

異性体 299-B

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.25 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.87 (1H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.89 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.89 (1H, td, $J = 8.9, 4.6$ Hz), 6.99-7.05 (1H, m), 7.11-7.23 (6H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

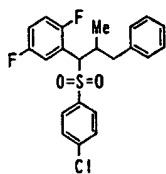
IR (ATR) cm^{-1} : 3062, 2929, 1583, 1496, 1475, 1454, 1394, 1321, 1276, 1243, 1176, 1143, 1085, 1012.

mp: 145-146 °C.

MS m/z : 407 (M^+H).

FAB-MS: 407.0690 (Calcd for $C_{21}H_{18}ClF_2O_2S$: 407.0684).

実施例 300: 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-メチル-3-フェニルプロピル]-1,4-ジフルオロベンゼン (異性体 300-A 及び異性体 300-B)



実施例 299 と同様の方法により、実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル) スルホニルメチル] -1,4-ジフルオロベンゼン (200 mg, 0.660 mmol)、DL-1-フェニル-2-プロパノール (182 mg, 1.32 mmol)、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (318 mg, 1.32 mmol) を用い、標記異性体 300-A (低極性化合物) (32 mg, 0.0760 mmol, 12%) を白色粉末として、

標記異性体 300-B (高極性化合物) (25 mg, 0.0594 mmol, 9%) を白色粉末として得た。

異性体 300-A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.46 (1H, dd, $J = 13.3, 8.6$ Hz), 2.10-3.13 (2H, m), 4.56 (1H, dd, $J = 8.9, 4.6$ Hz), 6.82 (1H, td, $J = 8.9, 4.6$ Hz), 6.94-6.99 (1H, m), 7.14-7.28 (6H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3079, 2977, 1583, 1492, 1452, 1423, 1394, 1321, 1278, 1232, 1172, 1147, 1085, 1012.

mp: 81-83 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 421 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 62.78; H, 4.55; Cl, 8.42; F, 9.03; S, 7.62. Found: C, 62.72; H, 4.59; Cl, 8.53; F, 9.21; S, 7.82.

異性体 300-B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.22 (1H, dd, $J = 13.1, 10.4$ Hz), 2.90-2.98 (2H, m), 4.51 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.77 (1H, td, $J = 9.1, 4.4$ Hz), 6.92-6.97 (1H, m), 7.06-7.28 (6H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2962, 1585, 1492, 1454, 1425, 1384, 1309, 1278, 1240, 1143, 1093.

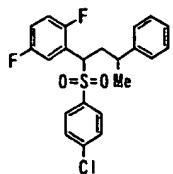
mp: 116-117 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 421 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 62.78; H, 4.55; Cl, 8.42; F, 9.03; S, 7.62. Found: C, 62.74; H, 4.70; Cl, 8.55; F, 9.23; S, 7.77.

実施例 301 : 2 - [1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 3 - フェニル]

チル] - 1, 4-ジフルオロベンゼン (異性体 301-A 及び異性体 301-B)



実施例 299 と同様の方法により、実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン (200 mg, 0.660 mmol)、DL-2-フェニル-1-プロパノール (180 mg, 1.32 mmol)、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (318 mg, 1.32 mmol) を用い、標記異性体 301-A (低極性化合物) (51 mg, 0.121 mmol, 18%) を白色粉末として、標記異性体 301-B (高極性化合物) (84 mg, 0.200 mmol, 30%) を白色粉末として得た。

異性体 301-A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.24 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.31-2.40 (1H, m), 2.62-2.73 (2H, m), 4.59-4.67 (1H, m), 6.74 (1H, td, J = 9.1, 4.5 Hz), 6.89-6.95 (1H, m), 7.06-7.25 (6H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 3085, 2964, 1581, 1490, 1427, 1394, 1309, 1276, 1228, 1174, 1143, 1083, 1010.

mp: 89-90 °C.

MS m/z: 421 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₂₂H₁₉ClF₂O₂S: C, 62.78; H, 4.55; Cl, 8.42; F, 9.03; S, 7.62. Found: C, 62.56; H, 4.59; Cl, 8.53; F, 9.28; S, 7.80.

異性体 301-B

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.28 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.37-2.64 (3H, m),

4.13 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.81 (1H, td, $J = 8.9, 4.4$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.19-7.27 (4H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

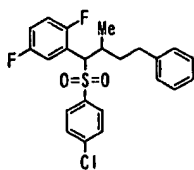
IR (ATR) cm^{-1} : 3070, 2960, 1583, 1490, 1455, 1427, 1392, 1319, 1309, 1276, 1224, 1143, 1087, 1012.

mp: 127-129 °C.

MS m/z : 421 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 62.78; H, 4.55; Cl, 8.42; F, 9.03; S, 7.62. Found: C, 62.52; H, 4.53; Cl, 8.51; F, 9.31; S, 7.81.

実施例 302 : 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-メチル-4-フェニルブチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (異性体 302-A 及び異性体 302-B)



実施例 299 と同様の方法により、DL-4-フェニル-2-ブタノール (101 l, 0.661 mmol) を用い、標記異性体 302-A (低極性化合物) (30 mg, 0.0690 mmol, 21%) を白色粉末として、標記異性体 302-B (高極性化合物) (33 mg, 0.0759 mmol, 23%) を白色粉末として得た。

異性体 302-A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.38-1.58 (2H, m), 1.99-2.09 (1H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 2.61-2.71 (1H, m), 4.41 (1H, dd, $J = 11.5, 3.0$ Hz), 6.83 (1H, td, $J = 9.1, 4.5$ Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.03-7.28 (6H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2933, 2867, 1583, 1494, 1475, 1461, 1427, 1394, 1344, 1315, 1278, 1228, 1141, 1085, 1012.

mp: 133-135 °C.

MS m/z : 435 (M^+H).

FAB-MS: 435.1101 (Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$: 435.0997).

Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 63.52; H, 4.87; Cl, 8.15; F, 8.74; S, 7.37. Found: C, 63.98; H, 4.88; Cl, 8.14; F, 8.82; S, 7.58.

異性体 302-B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.38-1.59 (2H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 2.26-2.35 (1H, m), 2.61-2.68 (1H, m), 4.47 (1H, dd, $J = 11.2, 3.2$ Hz), 6.84 (1H, td, $J = 8.9, 4.6$ Hz), 6.95-7.28 (7H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

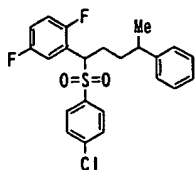
IR (ATR) cm^{-1} : 3082, 2965, 2931, 2869, 1583, 1494, 1475, 1425, 1394, 1315, 1278, 1224, 1182, 1151, 1081, 1012.

mp: 112-114 °C.

MS m/z : 435 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 63.52; H, 4.87; Cl, 8.15; F, 8.74; S, 7.37. Found: C, 63.34; H, 4.85; Cl, 8.41; F, 8.75; S, 7.53.

実施例 303 : 2 - [1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 4 - フェニルペンチル] - 1, 4 - ジフルオロベンゼン (異性体 303-A 及び異性体 303-B)



実施例 299 と同様の方法により、実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (150 mg, 0.496 mmol)、DL-3-フェニル-1-ブタノール (153 mg, 0.991 mmol)、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (239 mg, 0.991 mmol) を用い、標記異性体 303-A (低極性化合物) (44 mg, 0.101 mmol, 21%) を無色板状晶として、標記異性体 303-B (高極性化合物) (45 mg, 0.103 mmol, 21%) を白色粉末として得た。

異性体 303-A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.38-1.61 (2H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 2.64-2.69 (1H, m), 4.40 (1H, dd, $J = 11.3, 3.9$ Hz), 6.83 (1H, td, $J = 9.1, 4.4$ Hz), 6.94-7.28 (7H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2933, 1494, 1475, 1427, 1394, 1315, 1276, 1228, 1141, 1085, 1012.

mp: 135-137 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 435 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 63.52; H, 4.87; Cl, 8.15; F, 8.74; S, 7.37. Found: C, 63.37; H, 4.79; Cl, 8.18; F, 8.82; S, 7.61.

異性体 303-B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.37-1.59 (2H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 2.61-2.68 (1H, m), 4.47 (1H, dd, $J = 11.8, 2.7$ Hz), 6.83 (1H, td, $J = 8.9, 4.3$ Hz), 6.93-7.28 (7H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

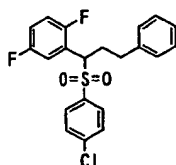
IR (ATR) cm^{-1} : 3083, 2933, 1494, 1475, 1425, 1394, 1315, 1278, 1224, 1182, 1151, 1012.

mp: 111-113 °C.

MS m/z: 435 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₂₃H₂₁ClF₂O₂S: C, 63.52; H, 4.87; Cl, 8.15; F, 8.74; S, 7.37. Found: C, 63.39; H, 4.84; Cl, 8.50; F, 8.82; S, 7.51.

実施例 304 : 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-フェニルプロピル]-1,4-ジフルオロベンゼン



アルゴン雰囲気下、実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (100 mg, 0.330 mmol)、および 2-フェニルエチルアルコール (79.2 μl, 0.661 mmol) をトルエン (3 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (159 μl, 0.661 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、13 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 93:7 溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体をヘキサンで洗浄し、標記化合物 (100 mg, 0.246 mmol, 74%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.37-2.52 (2H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 4.44-4.49 (1H, m), 6.85 (1H, td, J = 9.0, 4.5 Hz), 6.77-7.29 (7H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz).

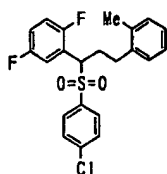
IR (ATR) cm⁻¹: 3068, 1583, 1496, 1477, 1457, 1423, 1394, 1315, 1278, 1214, 1176, 1147, 1081, 1012.

mp: 111-113 °C.

MS m/z: 407 (M⁺+H).

Anal. calcd for $C_{21}H_{17}ClF_2O_2S$: C, 61.99; H, 4.21; Cl, 8.71; F, 9.34; S, 7.88. Found: C, 61.76; H, 4.16; Cl, 8.88; F, 9.37; S, 8.02.

実施例 305 : 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-(2-メチルフェニル)プロピル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例 304 と同様の方法により、2-(2-メチルフェニル)エタノール (89.0 g, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (108 mg, 0.257 mmol, 78%) を無色板状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.29-2.39 (1H, m), 2.46-2.62 (2H, m), 2.67-2.75 (1H, m), 4.53 (1H, dd, $J = 11.1, 2.6$ Hz), 6.86 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.96-7.12 (5H, m), 7.28 (1H, ddd, $J = 8.7, 5.4, 3.2$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

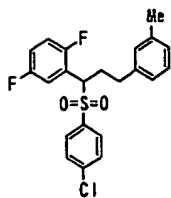
IR (ATR) cm^{-1} : 3091, 2946, 1583, 1573, 1496, 1425, 1392, 1311, 1276, 1213, 1151, 1143, 1083, 1010.

mp: 105-106 °C.

MS m/z : 421 ($M^+ + H$).

Anal. calcd for $C_{22}H_{19}ClF_2O_2S$: C, 62.78; H, 4.55; Cl, 8.42; F, 9.03; S, 7.62. Found: C, 62.48; H, 4.63; Cl, 8.52; F, 9.16; S, 7.75.

実施例 306 : 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-(3-メチルフェニル)プロピル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例 304 と同様の方法により、2-(3-メチルフェニル)エタノール (90.0 g, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (115 mg, 0.273 mmol, 83%) を無色板状晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.29 (3H, s), 2.35-2.48 (2H, m), 2.56-2.64 (1H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 4.46-4.49 (1H, m), 6.83-6.88 (3H, m), 6.97-7.03 (2H, m), 7.14 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.26 (1H, ddd, J = 8.7, 5.4, 3.3 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz).

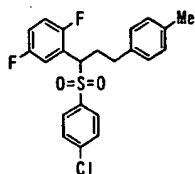
IR (ATR) cm⁻¹: 3072, 2969, 1581, 1496, 1475, 1423, 1394, 1319, 1276, 1211, 1147, 1081, 1012.

mp: 87-88 °C.

MS m/z: 421 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₂₂H₁₉ClF₂O₂S: C, 62.78; H, 4.55; Cl, 8.42; F, 9.03; S, 7.62. Found: C, 62.58; H, 4.60; Cl, 8.49; F, 9.21; S, 7.77.

実施例 307: 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-(4-メチルフェニル)プロピル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例 304 と同様の方法により、2-(4-メチルフェニル)エタノール (91.9 g, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (106 mg, 0.251 mmol, 76%) を無

色柱状晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.31 (3H, s), 2.34-2.46 (2H, m), 2.57-2.65 (1H, m), 2.67-2.72 (1H, m), 4.46-4.48 (1H, m), 6.85 (1H, td, J = 9.0, 4.5 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 (1H, ddd, J = 8.7, 5.3, 3.3 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz).

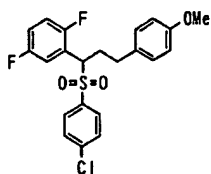
IR (ATR) cm⁻¹: 3070, 2935, 1585, 1496, 1486, 1423, 1394, 1321, 1292, 1278, 1216, 1182, 1147, 1083, 1014.

mp: 82-84 °C.

MS m/z: 421 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₂₂H₁₉ClF₂O₂S: C, 62.78; H, 4.55; Cl, 8.42; F, 9.03; S, 7.62. Found: C, 62.67; H, 4.60; Cl, 8.31; F, 8.95; S, 7.79.

実施例 308: 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例 304と同様の方法により、2-(4-メトキシフェニル)エタノール (100 mg, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (86 mg, 0.197 mmol, 60%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.36-2.44 (2H, m), 2.57-2.75 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.36-4.47 (1H, m), 6.78 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.84 (1H, td, J = 8.8, 4.3 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.1 Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3089, 2954, 2836, 1612, 1583, 1513, 1494, 1459, 1427, 1394, 1322, 1270, 1245, 1222, 1180, 1153, 1083, 1031, 1012.

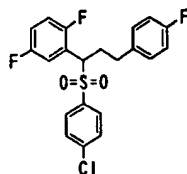
mp: 118-120 °C.

MS m/z : 436 (M^+).

FAB-MS: 436.0717 (Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$: 436.0712).

Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 60.48; H, 4.38; Cl, 8.11; F, 8.70; S, 7.34. Found: C, 60.00; H, 4.34; Cl, 8.39; F, 8.99; S, 7.60.

実施例 309: 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例 304 と同様の方法により、2-(4-フルオロフェニル)エタノール (82.5 g, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (70 mg, 0.165 mmol, 50%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.34-2.50 (2H, m), 2.61-2.76 (2H, m), 4.43 (1H, dd, $J = 11.2, 2.9$ Hz), 6.83 (1H, td, $J = 8.9, 4.4$ Hz), 6.92-7.03 (5H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3079, 1583, 1509, 1492, 1477, 1423, 1394, 1317, 1276, 1251, 1216, 1176, 1145, 1081, 1012.

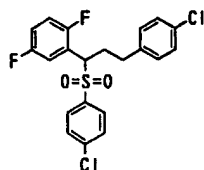
mp: 131-132 °C.

MS m/z : 425 (M^+).

Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 59.37; H, 3.80; Cl, 8.34; F, 13.41; S,

7.55. Found: C, 59.41; H, 3.85; Cl, 8.64; F, 13.33; S, 7.67.

実施例 310 : 2-[3-(4-クロロフェニル)-1-(4-クロロフェニル
スルホニル)プロピル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例 304 と同様の方法により、2-(4-クロロフェニル)エタノール (89.3 mg, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (103 mg, 0.233 mmol, 71%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.35-2.50 (2H, m), 2.62-2.77 (2H, m), 4.42-4.43 (1H, m), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.96-7.04 (1H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.6 Hz).

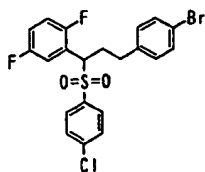
IR (ATR) cm⁻¹: 3079, 2931, 1581, 1492, 1475, 1461, 1425, 1394, 1317, 1274, 1214, 1178, 1139, 1083, 1012.

mp: 124-126 °C.

MS m/z: 441 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₂₁H₁₆Cl₂F₂O₂S: C, 57.15; H, 3.65; Cl, 16.07; F, 8.61; S, 7.27. Found: C, 56.96; H, 3.68; Cl, 16.28; F, 8.78; S, 7.44.

実施例 311 : 2-[3-(4-ブロモフェニル)-1-(4-クロロフェニル
スルホニル)プロピル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例 304 と同様の方法により、2-(4-ブロモフェニル)エタノール (89.7 g, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (97 mg, 0.200 mmol, 61%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.34-2.49 (2H, m), 2.58-2.76 (2H, m), 4.42-4.45 (1H, m), 6.84 (1H, td, $J = 9.0, 4.3$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.98-7.04 (1H, m), 7.26 (1H, ddd, $J = 8.3, 5.5, 3.4$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

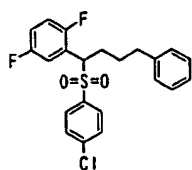
IR (ATR) cm^{-1} : 3081, 2927, 1573, 1486, 1459, 1425, 1396, 1317, 1272, 1247, 1216, 1178, 1139, 1083, 1010.

mp: 122-124 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 486 (M^+H).

FAB-MS: 485.9728 (Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClBrF}_2\text{O}_2\text{S}$: 485.9690).

実施例 312: 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-4-フェニルブチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例 304 と同様の方法により、3-フェニル-1-プロパノール (90.0 g, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (106 mg, 0.251 mmol, 76%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50–1.65 (2H, m), 2.06–2.16 (1H, m), 2.40–2.49 (1H, m), 2.53–2.69 (2H, m), 4.52 (1H, dd, $J = 11.4, 3.1$ Hz), 6.83 (1H, td, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 6.94–7.00 (1H, m), 7.05–7.26 (6H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

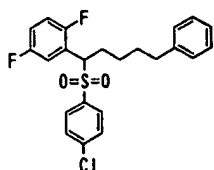
IR (ATR) cm^{-1} : 3070, 2956, 2861, 1914, 1583, 1488, 1461, 1423, 1392, 1319, 1278, 1249, 1207, 1174, 1143, 1081, 1012.

mp: 107–108 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 421 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

FAB-MS: 421.0834 (Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$: 421.0841).

実施例 3 1 3 : 2 – [1 – (4 – クロロフェニルスルホニル) – 5 – フェニルペンチル] – 1 , 4 – ジフルオロベンゼン



実施例 3 0 4 と同様の方法により、4-フェニル-1-ブタノール (102 1, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (107 mg, 0.246 mmol, 75%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.57–1.67 (2H, m), 2.06–2.16 (1H, m), 2.40–2.62 (3H, m), 4.49 (1H, dd, $J = 12.0, 3.3$ Hz), 6.81 (1H, td, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 6.94–7.00 (1H, m), 7.08–7.26 (6H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

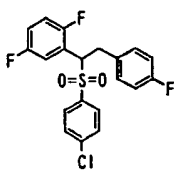
IR (ATR) cm^{-1} : 2942, 2856, 1583, 1494, 1475, 1463, 1427, 1394, 1324, 1276, 1240, 1211, 1182, 1151, 1083, 1049, 1014.

mp: 88–90 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 435 ($M^+ + H$).

Anal. calcd for $C_{23}H_{21}ClF_2O_2S$: C, 63.52; H, 4.87; Cl, 8.15; F, 8.74; S, 7.37. Found: C, 63.32; H, 4.74; Cl, 8.19; F, 8.93; S, 7.65.

実施例 314: 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2-(4-フルオロフェニル)エチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例 304 と同様の方法により、4-フルオロベンジルアルコール (71.2 g, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (118 mg, 0.287 mmol, 87%) を白色粉末として得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.29 (1H, dd, $J = 14.0, 12.0$ Hz), 3.81 (1H, dd, $J = 14.0, 3.7$ Hz), 4.75 (1H, dd, $J = 12.0, 3.7$ Hz), 6.70 (1H, td, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 6.84-7.00 (6H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

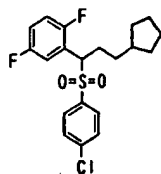
IR (ATR) cm^{-1} : 3079, 2964, 1600, 1573, 1511, 1492, 1427, 1392, 1307, 1278, 1220, 1172, 1143, 1081, 1010.

mp: 151-153 $^{\circ}C$.

MS m/z : 411 ($M^+ + H$).

Anal. calcd for $C_{20}H_{14}ClF_3O_2S$: C, 58.47; H, 3.43; Cl, 8.63; F, 13.87; S, 7.80. Found: C, 58.27; H, 3.39; Cl, 8.80; F, 13.80; S, 8.00.

実施例 315: 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-シクロペンチルプロピル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例 304 と同様の方法により、2-シクロペンタンエタノール (81.9 g, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (79 mg, 0.186 mmol, 60%) を無色板状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.94-1.07 (4H, m), 1.09-1.18 (1H, m), 1.23-1.33 (1H, m), 1.45-1.59 (3H, m), 1.67-1.79 (2H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.41-2.50 (1H, m), 4.49 (1H, dd, $J = 12.2, 2.9$ Hz), 6.82 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

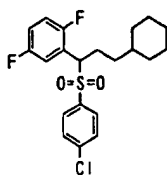
IR (ATR) cm^{-1} : 2952, 2852, 1583, 1494, 1475, 1427, 1396, 1313, 1278, 1214, 1176, 1147, 1081, 1014.

mp: 93-94 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 399 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

FAB-MS: 399.1004 (Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$: 399.0997).

実施例 316 : 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-シクロヘキシルプロピル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例 304 と同様の方法により、2-シクロヘキサンエタノール (92.0 l, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (86 mg, 0.208 mmol, 63%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.75-0.89 (2H, m), 0.97-1.25 (6H, m), 1.61-1.68 (5H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 2.42-2.50 (1H, m), 4.46 (1H, dd, $J = 11.5, 2.9$ Hz), 6.82 (1H, td, $J = 9.3, 4.4$ Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

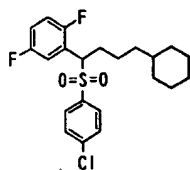
IR (ATR) cm^{-1} : 2925, 2842, 1581, 1496, 1450, 1423, 1392, 1315, 1276, 1238, 1176, 1149, 1085, 1010.

mp: 82-83 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 413 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 61.08; H, 5.61; Cl, 8.59; F, 9.20; S, 7.77. Found: C, 60.80; H, 5.58; Cl, 8.79; F, 9.45; S, 7.92.

実施例 317: 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-4-シクロヘキシルブチル]-1,4-ジフルオロベンゼン



実施例 304 と同様の方法により、3-シクロヘキシル-1-プロパノール (103 l, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (96 mg, 0.224 mmol, 68%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.72-1.73 (15H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 2.33-2.41 (1H, m), 4.51 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.80-6.86 (1H, m), 6.94-7.00 (1H,

m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

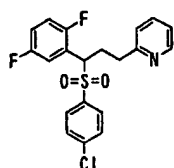
IR (ATR) cm^{-1} : 2919, 2852, 1583, 1496, 1488, 1475, 1425, 1394, 1317, 1274, 1236, 1207, 1149, 1081, 1012.

mp: 47-49 °C.

MS m/z : 427 (M^+H).

FAB-MS: 427.1342 (Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$: 427.1310).

実施例 318 : 2-[3-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル]ピリジン



実施例 304 と同様の方法により、2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン (74.5 g, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (74 mg, 0.181 mmol, 55%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.49-2.58 (1H, m), 2.68-2.93 (3H, m), 4.60 (1H, dd, $J = 10.9, 3.3$ Hz), 6.84 (1H, td, $J = 8.9, 4.5$ Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 6.9, 5.1$ Hz), 7.29-7.38 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.6$ Hz) 7.51-7.58 (1H, m), 8.48 (1H, d, $J = 3.9$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3075, 1585, 1569, 1496, 1473, 1425, 1394, 1311, 1278, 1205, 1145, 1081, 1012.

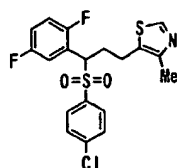
mp: 129-131 °C.

MS m/z : 408 (M^+H).

FAB-MS: 408.0649 (Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$: 408.0637).

Anal. calcd for $C_{20}H_{16}ClF_2NO_2S$: C, 58.90; H, 3.95; Cl, 8.69; F, 9.32; N, 3.42; S, 7.86. Found: C, 58.57; H, 3.87; Cl, 8.90; F, 9.34; N, 3.53; S, 7.96.

実施例 319 : 5-[3-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル]-4-メチル-1,3-チアゾール



実施例 304 と同様の方法により、5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール (78.9 mg, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (87 mg, 0.203 mmol, 62%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 2.36-2.47 (1H, m), 2.70-2.87 (3H, m), 4.49 (1H, dd, $J = 10.9, 2.6$ Hz), 6.86 (1H, td, $J = 9.1, 4.4$ Hz), 6.99-7.05 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.8$ Hz) 8.57 (1H, s).

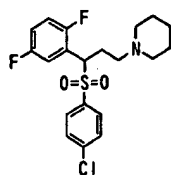
IR (ATR) cm^{-1} : 3085, 2933, 1583, 1571, 1494, 1477, 1405, 1315, 1278, 1220, 1147, 1083, 1012.

mp: 183-184 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 428 (M^+H).

FAB-MS: 428.0355 (Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}_2$: 428.0357).

実施例 320 : 1-[3-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル]ピペリジン



実施例 304 と同様の方法により、1-ピペリジンエタノール (87.3 ml, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (32 mg, 0.0773 mmol, 23%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34-1.40 (2H, m), 1.44-1.49 (4H, m), 2.09-2.34 (7H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 4.76-4.79 (1H, m), 6.83 (1H, td, $J = 9.0, 4.3$ Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.23 (1H, ddd, $J = 8.9, 5.8, 3.7$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2942, 2800, 2761, 1579, 1492, 1427, 1396, 1355, 1309, 1284, 1243, 1189, 1118, 1085, 1014.

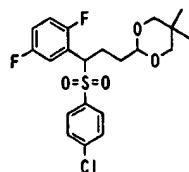
mp: 106-107 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 414 (M^+H).

FAB-MS: 414.1118 (Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$: 414.1106).

Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$: C, 58.04; H, 5.36; Cl, 8.57; F, 9.18; N, 3.38; S, 7.75. Found: C, 57.76; H, 5.34; Cl, 8.79; F, 9.44; N, 3.39; S, 7.89.

実施例 321: 2-[3-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)プロピル]-5,5-ジメチル-1,3-ジオキサン



実施例 304 と同様の方法により、5, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサン-2-エタノール (103 l, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (72 mg, 0.162 mmol, 49%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.70 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.53-1.58 (2H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 3.35 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 3.55 (2H, d, $J = 10.7$ Hz), 4.39 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 4.64 (1H, dd, $J = 11.2, 3.4$ Hz), 6.83 (1H, td, $J = 8.9, 4.6$ Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2958, 2842, 1583, 1498, 1467, 1396, 1317, 1278, 1214, 1147, 1130, 1081, 1041, 1012.

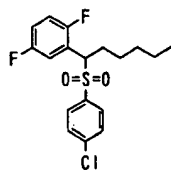
mp: 69-71 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 445 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

FAB-MS: 445.1031 (Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}$: 445.1052).

Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 56.69; H, 5.21; Cl, 7.97; F, 8.54; S, 7.21. Found: C, 56.29; H, 5.16; Cl, 8.09; F, 8.73; S, 7.43.

実施例 322: 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)ヘキシル]-1, 4-ジフルオロベンゼン



実施例 304 と同様の方法により、1-ペンタノール (71.8 l, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (88 mg, 0.236 mmol, 72%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.83-0.45 (2H, m), 1.18-1.31 (7H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 4.50 (1H, dd, $J = 11.4, 3.3$ Hz), 6.82

(1H, td, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

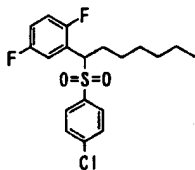
IR (ATR) cm^{-1} : 2946, 2923, 2867, 1585, 1494, 1477, 1425, 1396, 1317, 1278, 1247, 1211, 1176, 1149, 1081, 1014.

mp: 68-69 °C.

MS m/z : 373 ($M^+ + H$).

Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 57.98; H, 5.14; Cl, 9.51; F, 10.19; S, 8.60. Found: C, 57.71; H, 5.14; Cl, 9.65; F, 10.31; S, 8.73.

実施例 3 2 3 : 2 - [1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) ヘプチル] - 1 , 4 - ジフルオロベンゼン



実施例 3 0 4 と同様の方法により、1-ヘキサノール (82.2 l, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (69 mg, 0.178 mmol, 54%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.84 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.17-1.31 (8H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.38-2.46 (1H, m), 4.50 (1H, dd, $J = 11.1, 3.0$ Hz), 6.81 (1H, td, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.23 (1H, ddd, $J = 8.6, 5.3, 3.1$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2962, 2925, 2856, 1583, 1492, 1477, 1425, 1394, 1315, 1276, 1243, 1214, 1174, 1149, 1081, 1012.

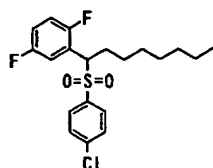
mp: 77-78 °C.

MS m/z : 387 ($M^+ + H$).

Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 58.98; H, 5.47; Cl, 9.16; F, 9.82; S,

8.29. Found: C, 58.82; H, 5.54; Cl, 9.31; F, 9.86; S, 8.44.

実施例 3 2 4 : 2 - [1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) オクチル] - 1 ,
4 - ジフルオロベンゼン



実施例 3 0 4 と同様の方法により、1-ヘプタノール (93.5 l, 0.661 mmol) を
用い、標記化合物 (107 mg, 0.267 mmol, 81%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.85 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.15-1.27 (10H, m),
2.03-2.12 (1H, m), 2.38-2.46 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J = 11.5, 2.7 Hz),
6.82 (1H, td, J = 9.0, 4.6 Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.24 (1H, ddd, J =
8.7, 5.3, 3.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 2925, 2859, 1583, 1496, 1475, 1469, 1425, 1394, 1322,
1274, 1241, 1205, 1147, 1081, 1012.

mp: 47-48 °C.

MS m/z: 401 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₂₀H₂₃ClF₂O₂S: C, 59.92; H, 5.78; Cl, 8.84; F, 9.48; S,
8.00. Found: C, 59.63; H, 5.61; Cl, 8.96; F, 9.59; S, 8.17.

実施例 3 2 5 : 2 - [1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 5 - メチルヘキ
シル] - 1 , 4 - ジフルオロベンゼン



実施例 304 と同様の方法により、4-メチル-1-ペンタノール (83.2 l, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (122 mg, 0.315 mmol, 96%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.78 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.81 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.14-1.25 (4H, m), 1.41-1.52 (1H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.35-2.41 (1H, m), 4.51 (1H, dd, $J = 11.6, 2.6$ Hz), 6.83 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.24 (1H, ddd, $J = 8.9, 5.6, 3.2$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

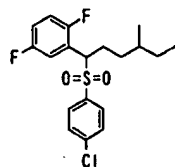
IR (ATR) cm^{-1} : 2962, 2925, 2898, 2861, 1583, 1492, 1465, 1427, 1394, 1315, 1278, 1247, 1211, 1176, 1147, 1081, 1014.

mp: 79-80 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 387 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 58.98; H, 5.47; Cl, 9.16; F, 9.82; S, 8.29. Found: C, 58.92; H, 5.42; Cl, 9.28; F, 10.00; S, 8.45.

実施例 326: 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-4-メチルヘキシル]-1, 4-ジフルオロベンゼン



実施例 304 と同様の方法により、実施例 5 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン (200 mg, 0.660 mmol)、3-メチル-1-ペンタノール (180 l, 1.32 mmol)、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (163 l, 1.32 mmol) を用い、標記化合物 (217

mg, 0.561 mmol, 85%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.77-0.85 (6H, m), 1.07-1.15 (2H, m), 1.21-1.33 (3H, m), 1.98-2.15 (1H, m), 2.39-2.52 (1H, m), 4.44-4.49 (1H, m), 6.82 (1H, td, $J = 8.9, 4.1$ Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

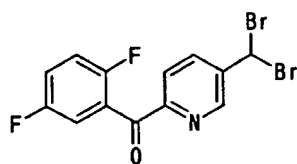
IR (ATR) cm^{-1} : 2960, 2919, 2873, 1583, 1496, 1473, 1461, 1425, 1394, 1319, 1278, 1216, 1153, 1083, 1012.

mp: 56-58 $^{\circ}\text{C}$.

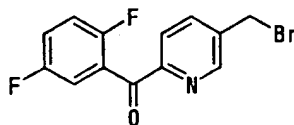
MS m/z : 387 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Anal: calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 58.98; H, 5.47; Cl, 9.16; F, 9.82; S, 8.29. Found: C, 58.87; H, 5.55; Cl, 9.12; F, 9.93; S, 8.42.

参考例 45 : 5-ジブロモメチル-2-(2, 5-ジフルオロベンゾイル) ピリジン (化合物A) 及び 5-ブロモメチル-2-(2, 5-ジフルオロベンゾイル) ピリジン (化合物B)



化合物A



化合物B

参考例 15 で得られた 2-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-メチルピリジン (7.50 g, 31.9 mmol) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液に、加熱還流下、N-ブロモスクシンイミド (17.0 g, 95.7 mmol) 及び触媒量の 2, 2'-アゾビス (2-メチルプロピオニトリル) を加えて攪拌した。24 時間還流した後室温まで冷却、生じた沈殿をろ別した。これをチオ硫酸ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。溶液を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲル

ロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製して標記化合物A（3.91 g, 31%）及び標記化合物B（3.34 g, 34%）を油状物質として得た。

化合物A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.70 (1H, s), 7.12 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.39 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=8.4Hz), 8.19 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 8.77 (1H, d, J=2.0Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 1676, 1487, 1421, 1311, 1193, 827.

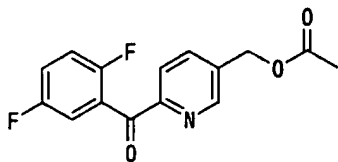
MS m/z: 392 (M⁺H).

化合物B

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.52 (2H, s), 7.12 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.94 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.08 (1H, d, J=8.0Hz), 8.67 (1H, d, J=2.0Hz).

MS m/z: 313 (M⁺H).

参考例46： [6-(2,5-ジフルオロフェニルカルボニル)ピリジン-3-イル]メチル=アセタート



参考例15で得られた2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-メチルピリジン(2.64 g, 11.2 mmol)の四塩化炭素(60 ml)溶液に、加熱還流下、N-ブロモスクシンイミド(6.0 g, 33.6 mmol)及び触媒量の2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)を加えて攪拌した。7時間還流した後室温まで冷却して、チオ硫酸ナトリウム水溶液に加えた。エーテルで抽出し、溶液を飽水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮して得られた残渣をトルエンに溶解し、これを再び濃縮した。

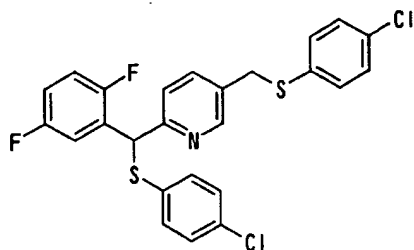
得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(20 ml)に溶解した。これに酢酸ナトリウム(4.59 g, 56 mmol)を加えて70℃で17時間攪拌した。冷却後、酢酸エチル(100 ml)に溶解し、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して標記化合物(600 mg, 18%)を油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.12 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.10 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.88 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 8.07 (1H, d, J=8.0Hz), 8.62 (1H, d, J=2.4Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 1739, 1678, 1489, 1222, 821.

MS m/z: 292 (M⁺+H).

実施例 327: 2-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-[(4-クロロフェニルチオ)メチル]ピリジン



水素化ホウ素ナトリウム(33 mg, 0.88mmol)のエタノール(15 ml)懸濁液を-78℃に冷却し、攪拌しながら徐々に[6-(2,5-ジフルオロフェニルカルボニル)ピリジン-3-イル]メチル=アセタート(510 mg, 1.75 mmol)のエタノール溶液(10 ml)を加えた。30分間攪拌した後に、塩化アンモニウム水溶液を加えて室温まで放置した。これを酢酸エチル(100 ml)で抽出し、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶液を減圧下濃縮した。

残渣を塩化メチレン (30 ml) に溶解し、氷冷下にトリエチルアミン (270 μ l)、メタンスルホニル＝クロリド (270 μ l) を加えた。これを室温で3日間攪拌した。水を加えた後に酢酸エチル (60 ml) で抽出し、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶液を減圧下濃縮した。

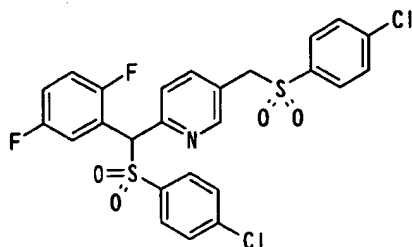
この残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (25 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (751 mg, 5.3 mmol) と炭酸カリウム (718 mg, 5.2 mmol) を窒素雰囲気下加えて60℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (80 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10:1) に付し、標記化合物 (237 mg, 27%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.99 (2H, s), 5.81 (1H, s), 6.90 (2H, m), 7.15 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.19 (4H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.38 (1H, m), 7.49 (1H, dd, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$), 8.38 (1H, br).

IR (ATR) cm^{-1} : 1473, 1385, 1092, 1010, 814.

mp: 87-88 $^{\circ}\text{C}$.

実施例328: 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-[(4-クロロフェニルスルホニル)メチル]ピリジン



2-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-[(4-クロロフェニルチオ)メチル]ピリジン(75 mg, 0.15 mmol)のメタノール(6.0 ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(30 mg)を加え、30%過酸化水素水(3 ml)を加えて、22時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて、これを水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に減圧下溶液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(2% MeOH/CHCl₃)で精製して標記化合物(70 mg, 62%)を無色針状晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.29 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.90-7.08 (2H, m), 7.39 (2H, dd, J=1.6, 6.8 Hz), 7.45 (2H, dd, J=1.6, 6.8 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J=2.4, 8.0 Hz), 7.91 (1H, m), 8.23 (1H, s).

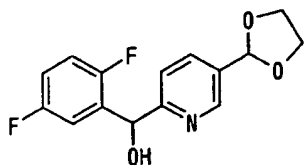
IR (ATR) cm⁻¹: 1495, 1322, 1149, 1087, 615.

mp: 186-187 °C.

MS m/z: 568 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₂₅H₁₇Cl₂F₂NO₄S₂: C, 52.82%; H, 3.01%; N, 2.46%; S, 11.28%; Cl, 12.47%; F, 6.68%. Found: C, 52.88%; H, 3.10%; N, 2.63%; S, 11.38%; Cl, 12.40%; F, 6.83%.

参考例 47: 2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-[(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン]



参考例 45 で得られた 5-ジブロモメチル-2-(2,5-ジフルオロベンゾイル)ピリジン(化合物 A)(3.91 g, 10 mmol)のピリジン溶液(60 ml)にエチレン

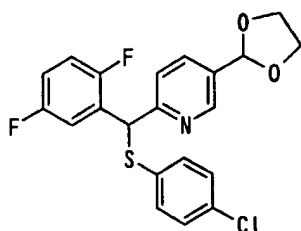
グリコール(6.2 g, 100 mmol)を加えて90℃で加熱しながら17時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をエーテル(200 ml)に溶解した。これを水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮して残渣を得、これをエタノール(60 ml)に溶解した。これに水素化ホウ素ナトリウム(190 mg, 5 mmol)を氷冷下加えて、室温にて1時間攪拌した。水を加えた後に、酢酸エチルにて抽出、溶液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5：1-1：1)で精製して標記化合物(1.52 g, 52 %)を油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.0-4.2 (4H, m), 5.84 (1H, s), 6.10 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.09 (1H, m), 7.26 (1H, d, J=8.0Hz), 7.76 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.64 (1H, d, J=2.0Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 1489, 1086, 1026, 818, 715.

MS m/z: 294 (M⁺+H).

実施例329：2-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン



窒素雰囲気下、2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン(1.52 g, 5.2 mmol)の塩化メチレン溶液(30 ml)に氷冷下にトリエチルアミン(1.08 ml, 7.8 mmol)、メタンスルホンル=クロリド(0.52 ml, 6.8 mmol)を加えて室温で3時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後に、エーテルで抽出した。溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水

硫酸マグネシウムで乾燥、溶液を減圧下濃縮した。

残渣をジメチルホルムアミド(30 ml)に溶解し、クロロベンゼンチオール(901 mg, 6.2 mmol)、炭酸カリウム(1.08 g, 7.8 mmol)を加えて60℃で3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、エーテルで希釈して溶液を水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5：1)で精製して標記化合物(1.56 g, 71 %)を無色針状晶として得た。

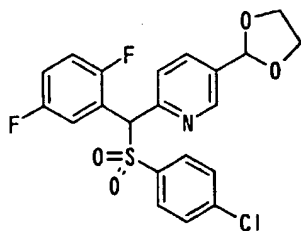
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.0-4.15 (4H, m), 5.84 (1H, s), 5.92 (1H, s), 6.85-6.96 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.43 (1H, m), 7.77 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 8.70 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

IR (ATR) cm^{-1} : 1489, 1475, 1091, 814.

mp: 70-73 °C.

MS m/z : 420 (M^+H).

実施例 330 : 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン



2-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン(1.54 g, 3.67 mmol)のメタノール(30 ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(150 mg)を加え、30%過酸化水素水(15 ml)を加えて、24時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後

に、残渣をエタノールから結晶化して、標記化合物 (1.22 g, 74%) を無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.02-4.10 (4H, m), 5.85 (1H, s), 5.97 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.94 (1H, m), 8.67 (1H, br-s).

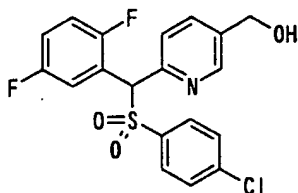
IR (ATR) cm^{-1} : 1488, 1319, 1232, 1149, 823.

mp: 167-168 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 452 (M^+H).

FAB-MS: 452.0544 (Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}$: 452.0535).

実施例 331: 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン



2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン (295 mg, 0.54 mmol) の 1,4-ジオキサン溶液 (30 ml) に 1 規定塩酸 (30 ml) を加えて室温で 18 時間攪拌した。溶液を酢酸エチルにて抽出した後に、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。

残渣をエタノール (10 ml) に溶解して氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (10 mg, 0.27 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。水を加え、混合液を酢酸エチルにて抽出した後に、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後

に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(3%メタノール/クロロホルム)で精製して標記化合物(205 mg, 93 %)を針状晶として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.74 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 7.98 (1H, m), 8.58 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

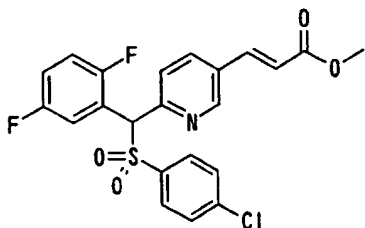
IR (ATR) cm^{-1} : 3410, 1489, 1321, 1240, 1147, 1012, 818.

mp: 151-152 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 410 (M^+H).

FAB-MS: 410.0444 (Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$: 410.0429).

実施例 332: 3-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]アクリル酸メチル



実施例 330 で得られた 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン (212 mg, 0.47 mmol) の 1,4-ジオキサラン溶液(10 ml)に 1 規定塩酸(10 ml)を加えて室温で 19 時間攪拌した。溶液を酢酸エチルにて抽出した後に、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。

残渣をテトラヒドロフラン(15 ml)に溶解して窒素雰囲気下、トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル(188 mg, 0.56 mmol)を加えて 17 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキ

サン：酢酸エチル＝5：1)で精製して標記化合物(187 mg, 86 %)を針状晶として得た。

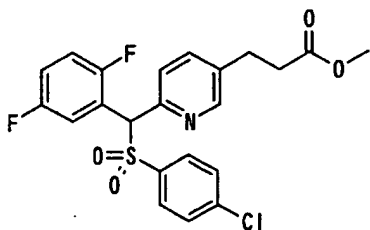
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.80 (3H, s), 5.94 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=16.0Hz), 6.91 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz), 7.63 (1H, d, J=8.0Hz), 7.63 (1H, d, J=16.0Hz), 7.84 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.98 (1H, m), 8.70 (1H, d, J=2.0Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 1710, 1496, 1389, 1327, 1149, 1084, 816, 760.

mp: 145-146 °C.

MS m/z: 464 (M⁺H).

実施例 333: 3-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]プロピオン酸メチル



3-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]アクリル酸メチル(160 mg, 0.34 mmol)をエタノール(15 ml)に溶解し、パラジウム炭素(30 mg)を加えて1気圧の水素雰囲気下で24時間激しく攪拌した。反応液をろ過した後に、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝5：1)で精製して標記化合物(94 mg, 58 %)を針状晶として得た。

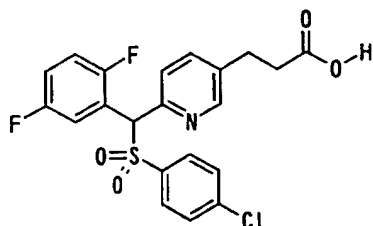
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.63 (2H, t, J=7.6Hz), 2.95 (2H, t, J=7.6Hz), 3.65 (3H, s), 5.89 (1H, s), 6.90 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.36 (2H, d, J=8.4Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4Hz), 7.55 (2H, m), 8.00 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=1.6Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 1731, 1489, 1319, 1225, 1147, 821.

mp: 121-123 °C.

MS m/z : 466 ($M^+ + H$).

実施例 334: 3-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]プロピオン酸



3-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]プロピオン酸メチル (92 mg, 0.20 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、水酸化リチウム (23 mg, 0.5 mmol) の水溶液 (3 ml) を加えて 2 時間攪拌した。反応液に 10% 硫酸水素ナトリウムを加えた後に、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをエタノールより結晶化して標記化合物 (67 mg, 75 %) を針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.69 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 5.92 (1H, s), 6.90 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.56 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.47 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

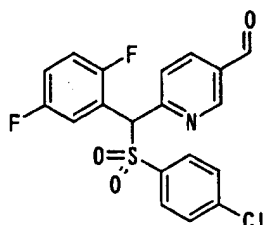
IR (ATR) cm^{-1} : 1704, 1489, 1309, 1216, 1149, 1081, 827.

mp: 158-160 °C.

MS m/z : 452 ($M^+ + H$).

Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}$: C, 55.82%; H, 3.57%; N, 3.10%; S, 7.10%; Cl, 7.85%; F, 8.41%. Found: C, 55.70%; H, 3.75%; N, 3.19%; S, 7.12%; Cl, 8.64%; F, 8.11%.

実施例 335 : [6 - [(4-クロロフェニルスルホニル) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] カルバルデヒド

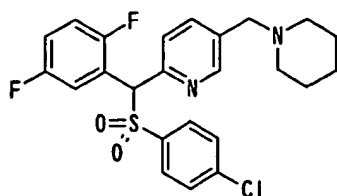


実施例 330 で得られた 2 - [(4-クロロフェニルスルホニル) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 5 - (1, 3-ジオキサラン-2-イル) ピリジン (602 mg, 1.3 mmol) の 1, 4-ジオキササン溶液 (30 ml) に 1 規定塩酸 (30 ml) を加えて室温で 18 時間攪拌した。溶液を酢酸エチルにて抽出した後に、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製して標記化合物 (530 mg, 98%) を針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.01 (1H, s), 6.94 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.97 (1H, m), 8.20 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 9.05 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 10.12 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 1708, 1489, 1376, 1322, 1151, 1117, 756.

実施例 336 : 2 - [(4-クロロフェニルスルホニル) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 5 - (ピペリジン-1-イルメチル) ピリジン



[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルバルデヒド (82 mg, 0.2 mmol) とピペリジン (40 μ l, 0.4 mmol) の塩化メチレン溶液 (5 ml) に室温で酢酸 (23 μ l, 0.4 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (85 mg, 0.4 mmol) を加えて、3時間攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を停止した後に、酢酸エチル (80 ml) で希釈した。有機層を分取して、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、エタノールから結晶化し標記化合物 (89 mg, 93 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.5-1.6 (6H, m), 2.3-2.4 (4H, m), 3.45 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.90 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.53 (1H, m), 7.7 (1H, br), 8.02 (1H, m), 8.49 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

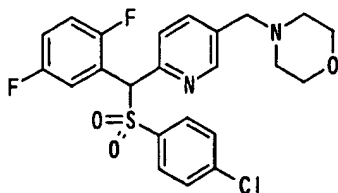
IR (ATR) cm^{-1} : 1583, 1487, 1321, 1149, 827, 725.

mp: 113-114 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 477 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 60.44%; H, 4.86%; N, 5.87%; S, 6.72%; Cl, 7.43%; F, 7.97%. Found: C, 59.87%; H, 4.81%; N, 5.83%; S, 6.87%; Cl, 7.55%; F, 8.02%.

実施例 337: 4-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]モルホリン



実施例 335 で得られた [6 - [(4-クロロフェニルスルホニル) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] カルバルデヒド (82 mg, 0.2 mmol) とモルホリン (35 μ l, 0.4 mmol) の塩化メチレン溶液 (5 ml) に室温で酢酸 (23 μ l, 0.4 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (85 mg, 0.4 mmol) を加えて、3 時間攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を停止した後に、酢酸エチル (80 ml) で希釈した。有機層を分取して、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、エタノールから結晶化し標記化合物 (90 mg, 94 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.4 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.6 (4H, m), 5.92 (1H, s), 6.90 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.71 (1H, br-d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.02 (1H, m), 8.53 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

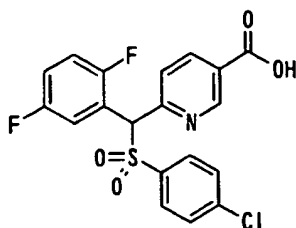
IR (ATR) cm^{-1} : 1583, 1484, 1321, 1149, 1116, 827, 725.

mp: 120-121 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 479 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 57.68%; H, 4.42%; N, 5.85%; S, 6.70%; Cl, 7.40%; F, 7.93%. Found: C, 57.41%; H, 4.43%; N, 5.90%; S, 6.82%; Cl, 7.52%; F, 7.91%.

実施例 338 : [6 - [(4-クロロフェニルスルホニル) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] カルボン酸



実施例 335 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルバルデヒド (110 mg, 0.27 mmol) の t-ブタノール溶液 (3.0 ml) に 2-メチル-2-ブテン (143 μ l, 1.35 mmol) を加えた。この懸濁液にリン酸二水素ナトリウム (32.4 mg, 0.27 mmol) の水溶液 (0.6 ml) を加え、さらに亜塩素酸ナトリウム (98 mg, 1.08 mmol) を加えて、2 時間攪拌した。反応液に水 (30 ml) と酢酸 (1 ml) を加えて、これを酢酸エチル (100 ml) にて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥した後に、溶液を減圧下留去した。得られた残渣をエタノールから結晶化して、標記化合物 (71 mg, 62 %) を無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.03 (1H, s), 6.96 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.97 (1H, m), 8.35 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 9.20 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

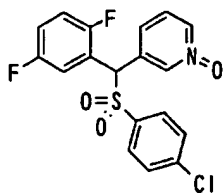
IR (ATR) cm^{-1} : 1685, 1596, 1498, 1322, 1153, 1085, 754.

mp: $>230\text{ }^\circ\text{C}$.

MS m/z : 424 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}$: C, 53.84%; H, 2.85%; N, 3.30%; S, 7.57%; Cl, 8.37%; F, 8.97%. Found: C, 53.47%; H, 2.81%; N, 3.46%; S, 7.65%; Cl, 8.49%; F, 9.00%.

実施例 339 : 3-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-N-オキシド



実施例 141 で得られた 3-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (162 mg, 0.427 mmol) の塩化メチレン (15 ml) に、3-クロロ過安息香酸 (81 mg, 0.47 mmol) を加えて 24 時間攪拌した。反応液をエーテル (60 ml) で希釈した後に、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、ろ過、溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し標記化合物 (68 mg, 40 %) を得た。これをエタノールから結晶化して無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.58 (1H, s), 6.95 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.29 (1H, dd, $J=6.6, 8.0\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.66 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.29 (1H, s).

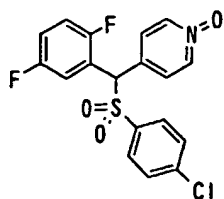
IR (ATR) cm^{-1} : 1573, 1492, 1438, 1329, 1248, 1151, 1081, 820.

mp: 183-184 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 396 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$: C, 54.62%; H, 3.06%; N, 3.54%; S, 8.10%; Cl, 8.96%; F, 9.60%. Found: C, 54.19%; H, 2.99%; N, 3.67%; S, 8.27%; Cl, 8.92%; F, 9.53%.

実施例 340: 4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-N-オキシド



実施例 142 で得られた 4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (221 mg, 0.58 mmol) の塩化メチレン (20 ml) に、3-クロロ過安息香酸 (100 mg, 0.58 mmol) を加えて 20 時間攪拌した。反応液をエーテル (60 ml) で希釈した後に、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、ろ過、溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し標記化合物 (183 mg, 80 %) を得た。これをエタノールから結晶化して無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.62 (1H, s), 6.97 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.42 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.68 (1H, m), 8.17 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$).

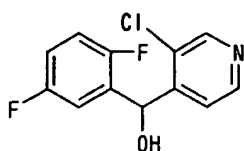
IR (ATR) cm^{-1} : 1479, 1322, 1263, 1149, 1081, 813.

mp: 211-212 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 396 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$: C, 54.62%; H, 3.06%; N, 3.54%; S, 8.10%; Cl, 8.96%; F, 9.60%. Found: C, 54.19%; H, 2.92%; N, 3.65%; S, 8.26%; Cl, 8.99%; F, 9.61%.

参考例 48 : 3-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン



ジイソプロピルアミン(1.4 ml, 10 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(14 ml)に、
 n-ブチルリチウム(6.3 ml, 1.59Mヘキサン溶液)を-78℃で加えて10分間攪拌
 した後に3-クロロピリジン(1.13 g, 10 mmol)を加えた。30分間後に2, 5-
 ジフルオロベンズアルデヒド(1.09 ml, 10 mmol)を加えて、徐々に0℃まで昇温
 して、さらに10分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えたのちに、酢酸エ
 チル(80 ml)で希釈した。有機層を取り、飽和食塩水で洗浄した後に乾燥した。
 ろ過して溶液を減圧下濃縮して得られた沈殿をエタノールでトリチュレーション
 して、標記化合物(1.33 g, 52 %)を得た。

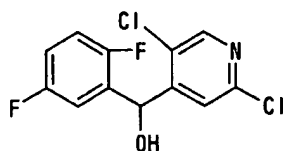
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.87 (1H, br), 6.26 (1H, s), 6.90-7.02 (3H, m), 7.58 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.47 (1H, s), 8.48 (1H, d, J=4.8 Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 3178, 1592, 1490, 1174, 1039.

mp: 169-170 °C.

MS m/z: 255 (M⁺).

参考例 49 : 2, 5-ジクロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン



ジイソプロピルアミン(1.4 ml, 10 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(14 ml)に、
 n-ブチルリチウム(6.3 ml, 1.59Mヘキサン溶液)を-78℃で加えて10分間攪拌
 した後に2, 5-ジクロロピリジン(1.48 g, 10 mmol)を加えた。30分間後に2,
 5-ジフルオロベンズアルデヒド(1.09 ml, 10 mmol)を加えて、徐々に0℃まで
 昇温して、さらに10分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えたのちに、酢
 酸エチル(80 ml)で希釈した。有機層を取り、飽和食塩水で洗浄した後に乾燥し
 た。ろ過して溶液を減圧下濃縮して得られた沈殿をエタノールでトリチュレーシ

ョンして、標記化合物(1.93 g, 67 %)を得た。

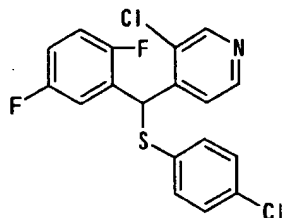
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.64 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 6.28 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 6.89 (1H, m), 7.02 (2H, m), 7.64 (1H, s), 8.30 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3226, 1579, 1492, 1243, 1110, 1062.

mp: 160-161 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 289 (M^+).

実施例 341: 3-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン



参考例 48 で得られた 3-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン (511 mg, 2.0 mmol) を塩化チオニル (3.0 ml) に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え 17 時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、残渣にトルエンを加えてさらに濃縮した。

この残渣をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (375 mg, 2.6 mmol) と炭酸カリウム (414 mg, 3 mmol) を窒素雰囲気下加えて 60 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (60 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=8:1) に付し、標記化合物 (196 mg, 26 %) を固体として得た。

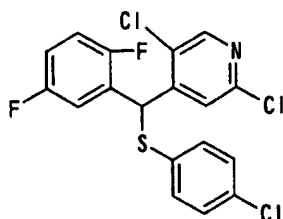
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.07 (1H, s), 6.95-7.08 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.23 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.58 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 1577, 1473, 1211, 1089, 1012, 817.

mp: 70-72 °C.

MS m/z : 382 ($M^+ + 1$).

実施例 342: 2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン



参考例 49 で得られた 2, 5-ジクロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン (580 mg, 2.0 mmol) を塩化チオニル (3.0 ml) に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え 17 時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、残渣にトルエンを加えてさらに濃縮した。

この残渣をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (375 mg, 2.6 mmol) と炭酸カリウム (414 mg, 3 mmol) を窒素雰囲気下加えて 50 °C で 17 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (60 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: エーテル=10:1) に付し、標記化合物 (484 mg, 58 %) を固体として得た。

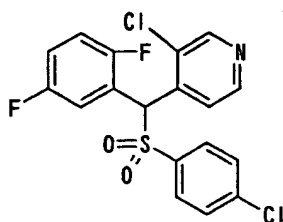
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.96 (1H, s), 6.95-7.04 (2H, m), 7.01 (1H, m), 7.23 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.54 (1H, s), 8.33 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 1570, 1495, 1473, 1326, 1207, 1090, 1012, 816.

mp: 128-129 °C.

MS m/z : 416 ($M^+ + 1$).

実施例 3 4 3 : 3-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン



実施例 3 4 1 で得られた 3-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (122 mg, 0.32 mmol) のメタノール (12 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (60 mg) を加え、30%過酸化水素水 (6 ml) を加えて、24時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノールから結晶化して、標記化合物 (103 mg, 78%) を無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.23 (1H, s), 6.94 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.53 (1H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.55 (1H, s), 8.60 (1H, d, $J=5.2$ Hz).

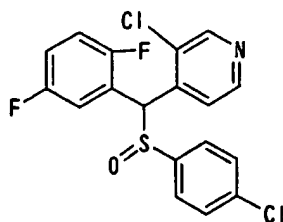
IR (ATR) cm^{-1} : 1577, 1490, 1321, 1311, 1151, 1083, 821.

mp: 160-161 $^{\circ}\text{C}$.

MS m/z : 414 ($M^+ + \text{H}$).

Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}$: C, 52.19%; H, 2.68%; N, 3.38%; S, 7.74%; Cl, 17.12%; F, 9.17%. Found: C, 52.17%; H, 2.69%; N, 3.44%; S, 7.96%; Cl, 17.12%; F, 9.00%.

実施例 3 4 4 : 3-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルフィニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン



実施例 3 4 1 で得られた 3-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(75 mg, 0.20 mmol)の塩化メチレン(10 ml)溶液に、3-クロロ過安息香酸(33 mg, 0.20 mmol)を加え、氷冷下 3 時間攪拌した。エーテル(80 ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3：1)により精製して、標記化合物(48 mg, 60%)をジアステレオマー混合物(1：1)として得た。

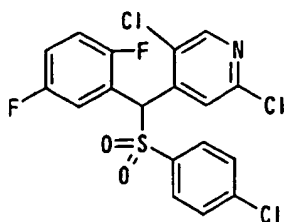
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.53 (1/2H, s), 5.66 (1/2H, s), 6.83 (1/2H, s), 6.95-7.08 (3/2H, m), 7.23 (1/2H, m), 7.25 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.37 (1/2H, m), 7.76 (1/2H, d, $J=5.2$ Hz), 7.98 (1/2H, d, $J=5.2$ Hz), 8.47 (1/2H, s), 8.56 (1/2H, d, $J=5.2$ Hz), 8.60 (1/2H, s), 8.61 (1/2H, d, $J=5.2$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 1577, 1490, 1396, 1168, 1049, 1033, 817.

MS m/z : 398 (M^+H).

FAB-MS: 397.9992 (Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NOS}$: 397.9985).

実施例 3 4 5 : 2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン 0.5水和物



実施例 342 で得られた 2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (60 mg, 0.14 mmol) の塩化メチレン (3.0 ml) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (62 mg, 0.36 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。エーテル (80 ml) で希釈した後に、溶液を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、ヘキサンから結晶化して標記化合物 (55 mg, 88 %) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.15 (1H, s), 6.93 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.13 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.33 (1H, s).

IR (ATR) cm⁻¹: 1569, 1492, 1321, 1147, 1118, 1083, 821.

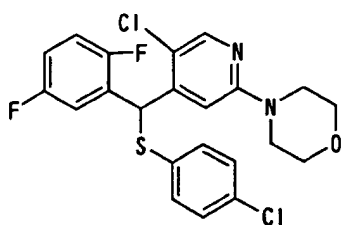
mp: 147-148 °C.

MS m/z: 448 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₁₈H₁₀Cl₃F₂NO₂S, 0.5H₂O: C, 47.23%; H, 2.42%; N, 3.06%; S, 7.01%; Cl, 23.24%; F, 8.30%. Found: C, 47.25%; H, 2.24%; N, 3.21%; S, 7.19%; Cl, 23.25%; F, 8.32%.

FAB-MS: 447.9572 (Calcd for C₁₈H₁₁Cl₃F₂NO₂S: 447.9544).

実施例 346 : 4-[(5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン

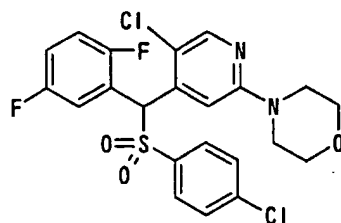


実施例 3 4 2 で得られた 2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(100 mg, 0.24 mmol)とモルホリン(200 μ l)の 1, 4-ジオキサン (1.0 ml) 溶液を窒素雰囲気下 100℃で 2 日間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル(40 ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル= 5 : 1) により精製して、標記化合物 (100 mg, 89 %)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.48 (4H, m), 3.82 (4H, m), 6.00 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.94-7.04 (2H, m), 7.09 (1H, m), 7.23 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.12 (1H, s).

MS m/z : 467 ($M^+ + H$).

実施例 3 4 7 : 4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン



4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン (90 mg, 0.19 mmol)のメタノール (12 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (60 mg) を加え、30%過酸化水素水 (6 ml) を加えて、8 時間攪拌した。酢酸エチルで希

釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）に付し、エタノールから結晶化して、標記化合物（80 mg, 83%）を無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.54 (4H, m), 3.84 (4H, m), 6.12 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.46 (1H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.06 (1H, s).

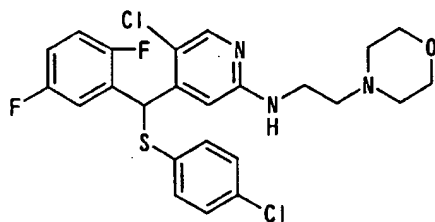
IR (ATR) cm^{-1} : 1585, 1494, 1475, 1317, 1240, 1145, 1091, 831.

mp: 180–181 °C.

MS m/z : 499 (M^+H).

Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 52.92%; H, 3.63%; N, 5.61%; S, 6.42%; Cl, 14.20%; F, 7.61%. Found: C, 52.68%; H, 3.56%; N, 5.69%; S, 6.70%; Cl, 14.32%; F, 7.97%.

実施例 348 : 4- [2- [5-クロロ-4- [(4-クロロフェニルチオ) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-イル] アミノエチル] モルホリン



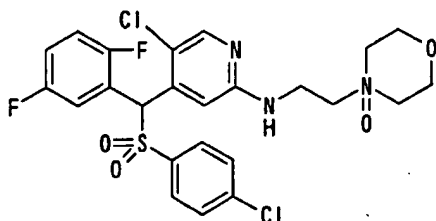
実施例 342 で得られた 2, 5-ジクロロ-4- [(4-クロロフェニルチオ) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン (100 mg, 0.24 mmol) と 4-モルホリンエチルアミン (200 μl) の 1, 4-ジオキサン (1.0 ml) 溶液を窒素雰囲気下 100 °C で 2 日間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル (40 ml) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（3%メタノール / ク

クロロホルム)により精製して、標記化合物 (12 mg, 10 %)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.42 (4H, m), 2.54 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 3.27 (2H, q, $J=6.0$ Hz), 3.67 (4H, m), 5.12 (br, 1H), 5.90 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.86–7.0 (2H, m), 7.06 (1H, m), 7.15 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.16 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.95 (1H, s).

MS m/z : 510 (M^+H).

実施例 349: 4-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノエチル]モルホリン-N-オキシド



4-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノエチル]モルホリン (11 mg, 0.032 mmol)のメタノール (12 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (10 mg) を加え、30%過酸化水素水 (1 ml) を加えて、8時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (3%メタノール、3% t -ブチルアミン/クロロホルム溶液)により精製し、標記化合物 (5.0 mg, 42%)を得た。

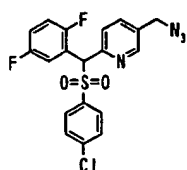
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.2–3.4 (4H, m), 3.54 (2H, m), 3.81 (2H, m), 3.91 (2H, m), 4.44 (2H, m), 6.09 (1H, s), 6.88 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.40 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.51 (1H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.94 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 1600, 1494, 1324, 1151, 1085, 754.

MS m/z : 558 (M^+H).

FAB-MS: 558.0837 (Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 558.0833).

実施例 350 : 5-アジドメチル-2-[(4-クロロフェニルスルホニル)
(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

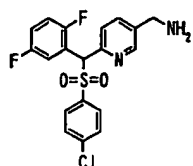


実施例 331 で得られた 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン (471 mg, 1.15 mmol) を四塩化炭素 (4 ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (16 ml) の混合液に溶解し、アジ化ナトリウム (112 mg, 1.72 mmol)、トリフェニルホスフィン (451 mg, 1.72 mmol) を加え 90 °C にて 3 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、次いで有機層を水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、ヘキサン：酢酸エチル = 3:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (244 mg, 0.561 mmol, 49 %) を無色無定形物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.42 (2H, s), 5.96 (1H, s), 6.94 (1H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz), 8.02 (1H, m), 8.57 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS m/z : 435 (M^+H).

実施例 351 : [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン

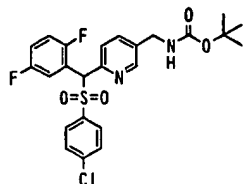


アルゴン雰囲気下、5-アジドメチル-2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (77 mg, 0.177 mmol)、パラジウム炭素 (14 mg)、及び酢酸エチル (2 ml) をエタノール (10 ml) に加えた後、1気圧の水素雰囲気下で50分間攪拌した。反応混合液をろ過した後に、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 10:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (28 mg, 0.0685 mmol, 39 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.84 (2H, brs), 3.92 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.01 (1H, m), 8.57 (1H, s).

MS m/z : 409 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 352 : [[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチル



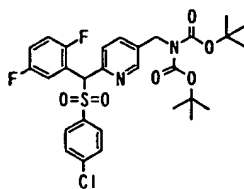
実施例 350 で得られた 5-アジドメチル-2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (230 mg, 0.529 mmol) 及びパラジウム炭素 (46 mg) を、酢酸エチル (15 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合液に加えた後、1 気圧の水素雰囲気下で 45 分間攪拌した。反応混合物をろ過した後に、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (5 ml) に溶解した後、トリエチルアミン (70 μ l, 0.499 mmol)、ジ-tert-ブチルカルボナート (174 mg, 0.996 mmol) を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 4:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (78 mg, 0.153 mmol, 37 %) を無色無定形物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 4.34 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.91 (1H, brs), 5.93 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.98–7.04 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 7.8, 2.2$ Hz), 7.99 (1H, m), 8.53 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 1700, 1573, 1492, 1394, 1365, 1322, 1276, 1241, 1149, 1087, 1047, 1014.

MS m/z : 509 ($M^+ + \text{H}$).

実施例 353: [[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-N-(tert-ブトキシカルボニル)カルバミン酸 tert-ブチル



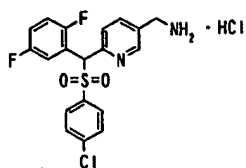
窒素雰囲気下、実施例 3 3 1 で得られた 2 - [(4 - クロロフェニルスルホニル) (2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル] - 5 - (ヒドロキシメチル) ピリジン (178 mg, 0.435 mmol) 、 ジ - t e r t - ブチルイミノジカルボキシラート (142 mg, 0.653 mmol) 、 トリフェニルホスフィン (171 mg, 0.653 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (128 mg, 0.653 mmol) を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、次いで有機層を水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (78 mg, 0.128 mmol, 32 %) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (18H, s), 4.78 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.93 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.98-7.04 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz), 7.96-8.00 (1H, m), 8.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2979, 1795, 1727, 1695, 1492, 1392, 1367, 1328, 1255, 1224, 1132, 1087, 1033.

MS m/z : 609 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 3 5 4 : [6 - [(4 - クロロフェニルスルホニル) (2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン - 3 - イル] メチルアミン塩酸塩



[[6 - [(4 - クロロフェニルスルホニル) (2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン - 3 - イル] メチル] - N - (t e r t - ブトキシカルボニル) カルバミン酸 t e r t - ブチル (70 mg, 0.115 mmol) のエタノール (2 ml) 溶液に濃塩酸 (2 ml) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣にエタノールを加え減圧濃縮して、標記化合物 (51 mg, 0.115 mmol, 100%) を白色粉末として得た。

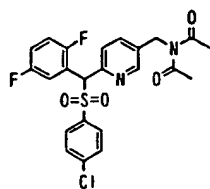
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 4.18 (2H, s), 6.22 (1H, s), 7.03 (1H, td, J = 9.3, 4.4 Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 8.05-8.09 (1H, m), 8.71 (1H, d, J = 2.2 Hz).

IR (ATR) cm⁻¹ : 1600, 1571, 1492, 1394, 1349, 1313, 1278, 1232, 1170, 1147, 1079, 1037, 1012.

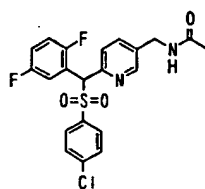
MS (m/z) : 409 (M⁺+H).

Anal. calcd for C₂₀H₁₅ClF₂N₂O₂S · HCl : C, 51.25; H, 3.62; Cl, 15.92; F, 8.53; N, 6.29. Found: C, 51.11; H, 3.57; Cl, 15.50; F, 8.39; N, 5.83.

実施例 3 5 5 : N - アセチル - N - [[6 - [(4 - クロロフェニルスルホニル) (2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン - 3 - イル] メチル] アセトアミド (化合物 A) 及び N - [[6 - [(4 - クロロフェニルスルホニル) (2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン - 3 - イル] メチル] アセトアミド (化合物 B)



化合物A



化合物B

実施例 351 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチルアミン (40 mg, 0.0978 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、N-メチルモルホリン (26 l, 0.234 mmol)、アセチルクロリド (16 l, 0.234 mmol) を氷冷下に加え、室温にて16時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、次いで有機層を水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2:3 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 A (低極性化合物) (15 mg, 0.0304 mmol, 40 %) を白色粉末として、標記化合物 B (高極性化合物) (12 mg, 0.0266 mmol, 27 %) を白色粉末として得た。

化合物 A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.43 (6H, s), 4.96 (2H, s), 5.93 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.54-7.61 (2H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.02 (1H, m), 8.51 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 1712, 1689, 1573, 1492, 1423, 1369, 1319, 1267, 1201, 1149, 1079, 1029.

mp: 60-64 °C.

MS m/z : 493 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

化合物 B

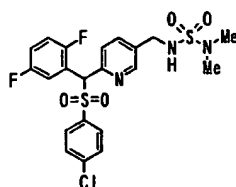
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.03 and 2.04 (3H, rotamers), 4.42-4.50 (2H, m), 5.89 (1H, brs), 5.93 (1H, s), 6.92 (1H, td, $J = 9.1, 4.4$ Hz), 6.97-7.02 (1H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.98-8.03 (1H, m), 8.54 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 1650, 1673, 1525, 1486, 1430, 1396, 1355, 1319, 1280, 1230, 1147, 1085, 1016.

mp: 177-178 °C.

MS m/z : 451 (M^+H).

実施例 3 5 6 : N- [[6 - [(4 - クロロフェニルスルホニル) (2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン - 3 - イル] メチル] - N' , N' - ジメチルスルファミド



実施例 3 5 4 で得られた 6 - [(4 - クロロフェニルスルホニル) (2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン - 3 - イル] メチルアミン塩酸塩 (60 mg, 0.135 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、N-メチルモルホリン (180 μ l, 1.62 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (10 mg, 0.0819 mmol) および N, N-ジメチルスルファモイルクロリド (66 μ l, 0.609 mmol) を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、次の有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:2 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (48 mg, 0.0930 mmol, 70 %) を白色粉末として得た。

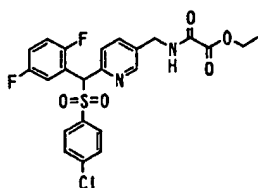
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.76 (6H, s), 4.29 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.43 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 5.94 (1H, s), 6.92 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.1$ Hz),

7.79 (1H, dd, $J = 8.1, 2.5$ Hz), 8.02 (1H, m), 8.61 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

mp: 177-178 °C.

MS m/z : 516 ($M^+ + H$).

実施例 357: 2-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミノ]-2-オキソ酢酸エチル



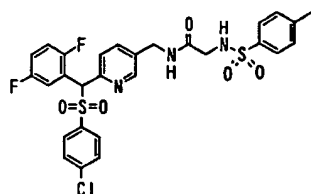
実施例 351 で得られた 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン (30 mg, 0.0734 mmol) のジクロロメタン (4 ml) 溶液に、N-メチルモルホリン (10 l, 0.0881 mmol) およびクロログリオキシル酸エチル (9 l, 0.0807 mmol) を氷冷下に加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、次いで有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:2 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (28 mg, 0.0550 mmol, 76 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.55 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.94 (1H, s), 6.89-6.94 (1H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.53 (1H, brs), 7.62 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.97-8.03 (1H, m), 8.58 (1H, s).

mp: 193-194 °C.

MS m/z: 509 (M⁺+H).

実施例 358 : N- [[6 - [(4 - クロロフェニルスルホニル) (2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン - 3 - イル] メチル] - 2 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) アセトアミド



実施例 354 で得られた 6 - [(4 - クロロフェニルスルホニル) (2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン - 3 - イル] メチルアミン塩酸塩 (40 mg, 0.0898 mmol) のジクロロメタン (6 ml) 溶液に、トリエチルアミン (45 μ l, 0.324 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (5 mg, 0.0449 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (21 mg, 0.108 mmol) および N - p - トシルグリシン (25 mg, 0.108 mmol) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン : 酢酸エチル = 2.3 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (41 mg, 0.0661 mmol, 73 %) を白色粉末として得た。

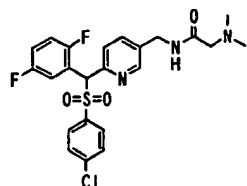
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.44 (3H, s), 3.59 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.44 (2H, dd, J = 6.1, 2.8 Hz), 5.42 (1H, t, J = 6.1 Hz), 5.95 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.96-7.03 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.66 (1H,

dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.01 (1H, m), 8.49 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

mp: 217–218 °C.

MS m/z : 620 ($M^+ + H$).

実施例 359 : N- [[6- [(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチル] -2-ジメチルアミノアセトアミド



実施例 351 で得られた 6- [(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチルアミン (30 mg, 0.0734 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (12 ml, 0.0881 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (5 mg, 0.0367 mmol)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (17 mg, 0.0881 mmol) および N, N-ジメチルグリシン (9 mg, 0.0881 mmol) を加え、室温にて 14 時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:4 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (21 mg, 0.0425 mmol, 58 %) を白色粉末として得た。

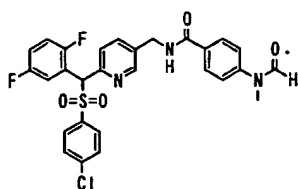
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.30 (6H, s), 3.01 (2H, s), 4.50 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.93 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.98–7.04 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.62 (1H,

brs), 7.69 (1H, dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz), 8.02 (1H, m), 8.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

mp: 177-179 °C.

MS m/z : 494 (M^+H).

実施例 360 : N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-4-(ホルミルメチルアミノ)ベンズアミド



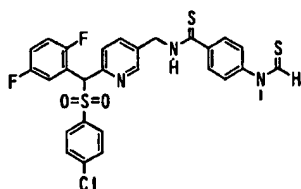
実施例 351 で得られた 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン (50 mg, 0.122 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (21 μ l, 0.147 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (7 mg, 0.0610 mmol)、1-エチル-3-[(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド]塩酸塩 (28 mg, 0.147 mmol) および N-ホルミル-4-(メチルアミノ)安息香酸 (26 mg, 0.147 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:7 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (60 mg, 0.105 mmol, 87 %) を無色無定形物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.35 (3H, s), 4.67-4.71 (2H, m), 5.94 (1H,

s), 6.53 (1H, brs), 6.90 (1H, m), 6.97-7.03 (1H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz), 7.86 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.03 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

MS m/z : 570 ($M^+ + H$).

実施例 361: N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-4-(メチルチオホルミルアミノ)チオベンズアミド



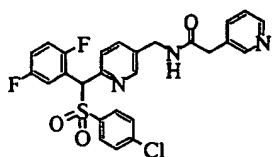
アルゴン雰囲気下、N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-4-(ホルミルメチルアミノ)ベンズアミド (46 mg, 0.0807 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液にローソン試薬 (69 mg, 0.169 mmol) を加えた後、12時間加熱還流した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 4:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (40 mg, 0.0664 mmol, 83 %) を黄色無定形物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.72 (3H, s), 5.08 (2H, d, $J = 4.4$ Hz), 5.92 (1H, s), 6.89 (1H, td, $J = 9.0, 4.4$ Hz), 6.98-7.05 (1H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz),

8.02-8.06 (1H, m), 8.20 (1H, brs), 8.62 (1H, s), 9.70 (1H, s).

MS m/z : 602 (M^+H).

実施例 362: N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-2-(ピリジン-3-イル)アセトアミド

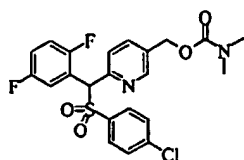


実施例 351 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン (30 mg, 0.073 mmol)、3-ピリジル酢酸塩酸塩 (16 mg, 0.092 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (5 mg, 0.04 mmol)、及びトリエチルアミン (0.025 ml, 0.18 mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、室温にて 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (17 mg, 0.089 mmol) を加えた。室温にて 14 時間攪拌した後、反応液に飽和重曹水 (0.1 ml) を加えた。反応混合物を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール = 30:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をエーテルにて洗浄し、標記化合物 (35 mg, 0.066 mmol, 90%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.59 (2H, s), 4.45 (2H, dd, $J = 5.9, 1.5$ Hz), 5.92 (1H, s), 5.96-6.10 (1H, m), 6.86-6.98 (1H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.24-7.35 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.55-7.60 (3H, m), 7.60-7.71 (2H, m), 7.96-8.06 (1H, m), 8.50 (2H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 4.8, 1.6$ Hz).

MS m/z : 528 (M^+H).

実施例 3 6 3 : [6 - (4 - クロロフェニルスルホニル) (2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチルピリジン - 3 - イル] メチル = ジメチルカルバマート



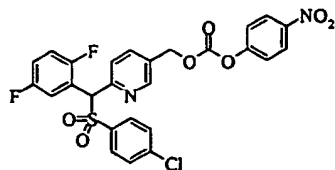
実施例 3 3 1 で得られた 2 - [(4 - クロロフェニルスルホニル) (2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル] - 5 - (ヒドロキシルメチル) ピリジン (20 mg, 0.049 mmol) のジクロロメタン (0.3 ml) 溶液に、0℃にてN-メチルモルホリン (0.011 ml, 0.10 mmol)、次いでクロロギ酸 p-ニトロフェニル (15 mg, 0.074 mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。さらに反応混合物に0℃にてN-メチルモルホリン (0.033 ml, 0.30 mmol)、次いでクロロギ酸 p-ニトロフェニル (15 mg, 0.074 mmol) を追加し、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に0℃にてジメチルアミン塩酸塩 (20 mg, 0.25 mmol) を加え、室温にて13時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=7：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (13 mg, 0.027 mmol, 55 %) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.94 (6H, s), 5.14 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.87-7.07 (2H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.99-8.07 (1H, m), 8.63 (1H, d, J = 2.0 Hz).

MS m/z : 481 (M⁺+H).

実施例 3 6 4 : [6 - (4 - クロロフェニルスルホニル) (2 , 5 - ジフルオロ

フェニル) メチルピリジン-3-イル] メチル=4-ニトロフェニル=カルボナート

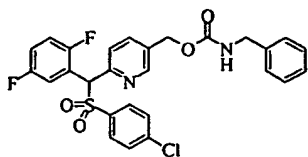


実施例 3 3 1 で得られた 2-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] -5-(ヒドロキシルメチル) ピリジン (41 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン (0.5 ml) 溶液に、0℃にてN-メチルモルホリン (0.033 ml, 0.30 mmol)、次いでクロロギ酸 4-ニトロフェニル (40 mg, 0.20 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を水にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=4：1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (52 mg, 0.090 mmol, 90 %) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.33 (2H, s), 5.97 (1H, s), 6.87-6.95 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.97-8.05 (1H, m), 8.29 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.0 Hz).

MS m/z: 575 (M⁺+H).

実施例 3 6 5 : [6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチルピリジン-3-イル] メチル=ベンジルカルバマート

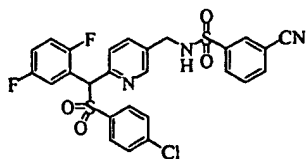


[6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルピリジン-3-イル]メチル=4-ニトロフェニル=カルボナート (51 mg, 0.089 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液に、0℃にてN-メチルモルホリン (0.020 ml, 0.18 mmol)、次いでベンジルアミン (0.012 ml, 0.11 mmol) を加え、室温にて20時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=4：1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (33 mg, 0.060 mmol, 68 %) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.38 (2H, brd, J = 5.4 Hz), 5.06 (1H, brs), 5.16 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.87-7.04 (2H, m), 7.22-7.38 (5H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.96-8.03 (1H, m), 8.61 (1H, s).

MS m/z: 543 (M⁺H).

実施例 366: N-[[6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルピリジン-3-イル]メチル]-3-シアノベンゼンスルホンアミド



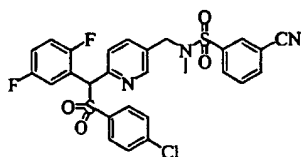
実施例 351 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン (28 mg, 0.068 mmol) のジクロロメタン (0.5 ml) 溶液に、0℃にてN-メチルモルホリン (0.015 ml, 0.14 mmol)、次いで3-シアノベンゼンスルホニル=クロリド (22

mg, 0.10 mmol) を加え、室温にて6時間攪拌した。反応混合物を1規定塩酸にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=7：3溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (23 mg, 0.040 mmol, 59 %) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.26 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.08 (1H, t, J = 6.4 Hz), 5.91 (1H, s), 6.86-7.06 (2H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.57-7.70 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.94-8.05 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.46 (1H, s).

MS m/z: 574 (M⁺H).

実施例 367: N-[[6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルピリジン-3-イル]メチル]-3-シアノ-N-メチルベンゼンスルホンアミド



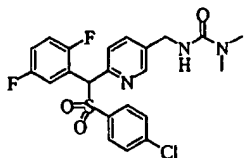
N-[[6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルピリジン-3-イル]メチル]-3-シアノベンゼンスルホンアミド (21 mg, 0.037 mmol) のテトラヒドロフラン (0.5 ml) 溶液に、0℃にてメタノール (0.003 ml, 0.073 mmol)、トリフェニルホスフィン (19 mg, 0.073 mmol)、次いでアゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.014 ml, 0.073 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=2：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (13 mg, 0.021 mmol, 58 %) を白色固体とし

て得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.70 (3H, s), 4.25 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.95 (1H, s), 6.87-7.05 (2H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.99-8.09 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.53 (1H, t, J = 2.2 Hz).

MS m/z: 588 (M⁺H).

実施例 368: 3-[[6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルピリジン-3-イル]メチル]-1,1-ジメチル尿素



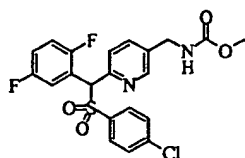
実施例 351 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン (31 mg, 0.076 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.032 ml, 0.23 mmol)、次いで N, N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.014 ml, 0.15 mmol) を加え、室温にて17時間攪拌した。反応混合物に0℃にてトリエチルアミン (0.032 ml, 0.23 mmol)、次いで N, N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.014 ml, 0.15 mmol) を追加し、室温にて29時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (18 mg, 0.036 mmol, 48 %) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.93 (6H, s), 4.44 (2H, d, J = 4.2 Hz), 4.76 (1H, t, J = 4.2 Hz), 5.93 (1H, s), 6.85-7.04 (2H, m), 7.39 (2H, d, J =

8.3 Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.98-8.06 (1H, m), 8.57 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS m/z : 480 ($M^+ + H$).

実施例 369: [6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルピリジン-3-イル]メチルカルバミン酸メチル

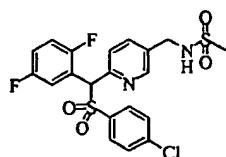


実施例 368 と同様の方法により、実施例 351 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン (34 mg, 0.082 mmol)、及びクロロ炭酸メチル (0.019 ml, 0.25 mmol) を用い、標記化合物 (16 mg, 0.034 mmol, 42 %) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.71 (3H, s), 4.40 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.07 (1H, brs), 5.93 (1H, s), 6.87-7.04 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.97-8.04 (1H, m), 8.55 (1H, s).

MS m/z : 467 ($M^+ + H$).

実施例 370: N-[[6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルピリジン-3-イル]メチル]メタンサルホンアミド



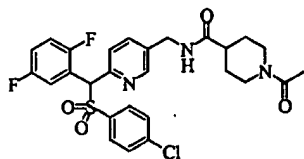
実施例 368 と同様の方法により、実施例 351 で得られた [6-[(4-クロ

ロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチルアミン (34 mg, 0.082 mmol)、及び塩化メタンスルホニル (0.019 ml, 0.25 mmol) を用い、標記化合物 (20 mg, 0.040 mmol, 49 %) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.97 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.70 (1H, brs), 5.95 (1H, s), 6.88-7.07 (2H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.97-8.07 (1H, m), 8.61 (1H, s).

MS m/z: 487 (M⁺H).

実施例 371: N-[[6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチルピリジン-3-イル] メチル] -1-アセチル-4-ピペリジンカルボキサミド



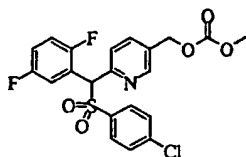
実施例 368 と同様の方法により、実施例 351 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチルアミン (34 mg, 0.082 mmol)、及び 1-アセチル-4-ピペリジンカルボニル=クロリド (56 mg, 0.25 mmol) を用い、標記化合物 (24 mg, 0.043 mmol, 52 %) を無色泡状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.58-1.79 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.41 (1H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 3.03-3.13 (1H, m), 3.82-3.92 (1H, m), 4.41-4.53 (2H, m), 4.55-4.63 (1H, m), 5.90-5.98 (2H, m), 6.85-6.94 (1H, m), 6.97-7.04 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.1 Hz),

7.98-8.05 (1H, m), 8.53 (1H, s).

MS m/z : 562 (M^+H).

実施例 372: [6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチルピリジン-3-イル] メチル=メチルカルボナート

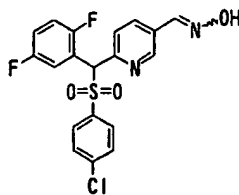


実施例 331 で得られた 2-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] -5-(ヒドロキシメチル) ピリジン (50 mg, 0.12 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、0℃にてピリジン (0.040 ml, 0.49 mmol)、次いでクロロギ酸メチル (0.019, 0.24 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に0℃にてクロロギ酸メチル (0.019, 0.24 mmol) を追加し、室温にて5時間攪拌した。反応混合物を1規定塩酸にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=4：1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (50 mg, 0.11 mmol, 88 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.95 (1H, s), 6.89-7.04 (2H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz), 7.97-8.03 (1H, m), 8.64 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

MS m/z : 468 (M^+H).

実施例 373: [6-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] カルバルデヒド=オキシム (異性

体 3 7 3 - A 及び異性体 3 7 3 - B)

実施例 3 3 5 で得られた [6 - [(4 - クロロフェニルスルホニル) (2, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン - 3 - イル] カルバルデヒド (100 mg, 0.25 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、N - メチルモルホリン (32 l, 0.29 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン (26 mg, 0.36 mmol) を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈して、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:2 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記異性体 3 7 3 - A (低極性化合物) (79 mg, 0.19 mmol, 72 %) を白色粉末として、標記異性体 3 7 3 - B (高極性化合物) (17 mg, 0.040 mmol, 17 %) を白色粉末として得た。

異性体 3 7 3 - A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.97 (1H, s), 6.91-6.96 (1H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.78 (1H, s), 7.96-8.02 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 1.7 Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 3237, 1589, 1594, 1475, 1428, 1394, 1322, 1280, 1236, 1151, 1083, 1014.

mp: 187-188 °C.

MS m/z: 423 (M⁺+H).

異性体 373-B

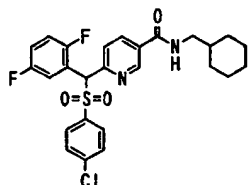
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.98 (1H, s), 6.91-6.97 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.41 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.90-8.02 (2H, m), 8.41 (1H, dd, $J = 8.3$, 2.1 Hz), 9.00 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3037, 1569, 1492, 1430, 1394, 1324, 1276, 1236, 1153, 1081, 1012.

mp: 194-196 °C.

MS m/z : 423 (M^+H).

実施例 374: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-N-シクロヘキシルメチルニコチンアミド



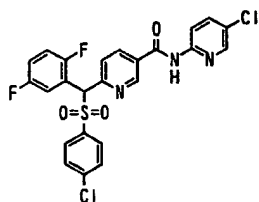
実施例 338 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸 (80 mg, 0.19 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (32 l, 0.23 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (12 mg, 0.095 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (44 mg, 0.23 mmol) およびアミノメチルシクロヘキサン (30 l, 0.23 mmol) を加え、室温にて 4.5 時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し

て、標記化合物 (58 mg, 0.11 mmol, 59 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95-1.80 (11H, m), 3.32 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 5.98 (1H, s), 6.13-6.16 (1H, m), 6.90-6.96 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.97-8.02 (1H, m), 8.13 (1H, dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz), 8.94 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

MS m/z : 519 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 375: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ニコチンアミド

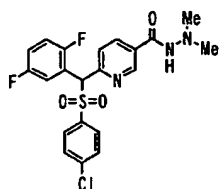


実施例 338 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸 (80 mg, 0.19 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (32 μl , 0.23 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (12 mg, 0.095 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (44 mg, 0.23 mmol) および 2-アミノ-5-クロロピリジン (29 mg, 0.23 mmol) を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル = 3:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (27 mg, 0.051 mmol, 27 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.04 (1H, s), 6.92-6.97 (1H, m), 7.01-7.07 (1H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.97-8.01 (1H, m), 8.26 (1H, dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz) 8.33 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.51 (1H, s), 9.12 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

MS m/z : 534 ($M^+ + H$).

実施例 376: N' , N' -ジメチル-6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチン酸ヒドラジド



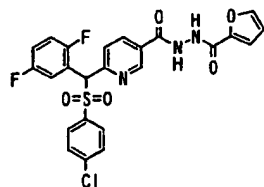
実施例 338 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸 (80 mg, 0.19 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (32 μ l, 0.23 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (12 mg, 0.095 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (44 mg, 0.23 mmol) および 1, 1-ジメチルヒドラジン (21 μ l, 0.23 mmol) を加え、室温にて 7 時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール = 50:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (60 mg, 0.13 mmol, 68 %) を無色無定形物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.57 (0.9H, s), 2.72 (5.1H, s), 5.98 (1H, s),

6.48 (0.15H, s), 6.90-7.06 (2.85H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.97-8.04 (1H, m), 8.13-8.17 (1H, m), 8.94 (0.85H, s), 9.07 (0.15H, s).

MS m/z : 466 ($M^+ + H$).

実施例 377: N' - (フラン-2-カルボニル) - 6 - [(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ニコチン酸ヒドラジド



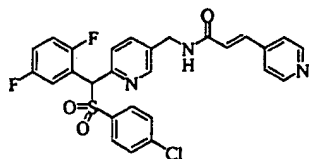
実施例 338 で得られた [6 - [(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] カルボン酸 (80 mg, 0.19 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (32 μ l, 0.23 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (12 mg, 0.095 mmol)、1-エチル-3-[(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド] 塩酸塩 (44 mg, 0.23 mmol) および 2-フランヒドラジド (29 mg, 0.23 mmol) を加え、室温にて 7.5 時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール = 50:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をジクロロメタン-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (58 mg, 0.11 mmol, 58 %) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.01 (0.7H, s), 6.02 (0.3H, s), 6.55 (0.7H, dd, $J = 3.4, 1.7$ Hz), 6.91-6.96 (1H, m), 6.99-7.04 (1H, m), 7.21 (0.7H,

d, $J = 3.4$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.53 (0.3H, dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz), 7.56-7.60 (3H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.77 (0.3H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.95-7.99 (1H, m), 8.15-8.19 (1H, m), 8.99 (0.3H, s), 9.03 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 9.14 (0.7H, brs), 9.67 (0.7H, brs), 9.98 (0.3H, brs).

MS m/z : 532 (M^+H).

実施例 378: N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-(E)-3-(ピリジン-4-イル)アクリルアミド



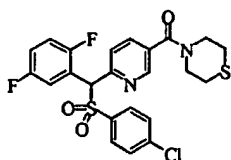
実施例 351 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン (41 mg, 0.10 mmol)、(E)-3-(ピリジン-4-イル)アクリル酸 (15 mg, 0.10 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-オール (14 mg, 0.10 mmol)、及び N-メチルモルホリン (0.011 ml, 0.10 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液に、0℃にて 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (19 mg, 0.10 mmol) を加え、室温にて 19 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (35 mg, 0.065 mmol, 65 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.53-4.66 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.09-6.17 (1H, m), 6.57 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.86-6.93 (1H, m), 6.96-7.04 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.5$

Hz), 7.60 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz), 7.99–8.06 (1H, m), 8.59 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.64 (2H, d, $J = 5.9$ Hz).

MS m/z : 540 (M^+H).

実施例 379: [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル](チオモルホリン-4-イル)メタノン



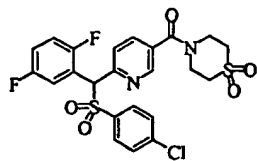
実施例 378と同様の方法により、実施例 338で得られた[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸(212 mg, 0.50 mmol)、及びチオモルホリン(0.047 ml, 0.50 mmol)を用い、標記化合物(240 mg, 0.47 mmol, 94%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.61 (2H, br s), 2.74 (2H, br s), 3.69 (2H, br s), 4.04 (2H, br s), 5.97 (1H, s), 6.88–6.95 (1H, m), 6.98–7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz), 7.95–8.02 (1H, m), 8.64 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

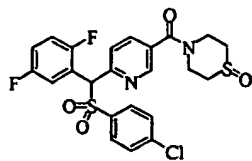
MS m/z : 509 (M^+H).

実施例 380: [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル](1,1-ジオキソ-1 λ^6 -チオモルホリン-4-イル)メタノン(化合物A)及び[6-[(4-クロロフェニル

ルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル]
(1-オキソ-1 λ 4-チオモルホリン-4-イル) メタノン (化合物B)



化合物A



化合物B

[6-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] (チオモルホリン-4-イル) メタノン (153 mg, 0.30 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (96 mg, 0.36 mmol) を氷冷下にて加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、1規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:2溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物A (低極性化合物) (81 mg, 0.15 mmol, 50 %) を白色粉末として得、ジクロロメタン：メタノール = 10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物B (高極性化合物) (73 mg, 0.14 mmol, 46 %) を白色粉末として得た。

化合物A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.10 (4H, brs), 4.13 (4H, brs), 5.99 (1H, s), 6.88-6.93 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz), 7.97-8.02 (1H, m), 8.71 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).

MS m/z : 541 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

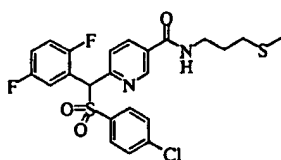
化合物B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.70-3.00 (4H, m), 3.74 (1H, brs), 4.10 (2H, brs), 4.63 (1H, brs), 5.98 (1H, s), 6.88-6.94 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m),

7.42 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz), 7.98-8.02 (1H, m), 8.70 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

MS m/z : 525 (M^+H).

実施例 381: N-(3-メチルチオプロピル)-6-[(4-クロロフェニル
スルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチンアミド

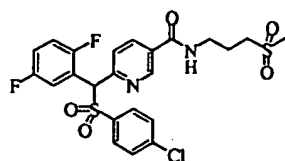


実施例 378 と同様の方法により、実施例 338 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸 (212 mg, 0.50 mmol)、及び 3-メチルチオプロピルアミン (0.055 ml, 0.50 mmol) を用い、標記化合物 (238 mg, 0.47 mmol, 93 %) を白色固体として得た。

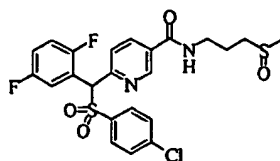
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.92-2.01 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.63 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.58-3.64 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.57-6.64 (1H, m), 6.90-6.97 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.96-8.03 (1H, m), 8.16 (1H, dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz), 8.96 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

MS m/z : 511 (M^+H).

実施例 382: N-(3-メチルスルホニルプロピル)-6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチンアミド
(化合物 A) 及び N-(3-メチルスルフィニルプロピル)-6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチンアミド

ド (化合物B)

化合物A



化合物B

N- (3-メチルチオプロピル) - 6 - [(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ニコチンアミド (153 mg, 0.30 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、0℃にて3-クロロ過安息香酸 (純度65%以上) (96 mg, 0.36 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィに付し、酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮し得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物A (53 mg, 0.098 mmol, 32 %) を白色固体として得た。次に、ジクロロメタン：メタノール=15：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物B (68 mg, 0.13 mmol, 43 %) を白色固体として得た。

化合物A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.20-2.30 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.17 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.65-3.72 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.82-6.88 (1H, m), 6.90-6.97 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.96-8.02 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 9.00 (1H, d, J = 2.2 Hz).

MS m/z: 543 (M⁺H).

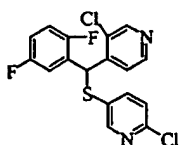
化合物B

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.11-2.23 (1H, m), 2.26-2.37 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.78-2.86 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.51-3.61 (1H, m), 3.66-

3.75 (1H, m), 5.99 (1H, s), 6.90-6.98 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.88-8.01 (2H, m), 8.22 (1H, dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz), 9.08 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

MS m/z : 527 (M^+H).

実施例 383: 2-クロロ-5-[(3-クロロピリジン-4-イル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルチオ]ピリジン



参考例 33 で得られたジチオ炭酸 S-(6-クロロ-3-ピリジル) O-エチル (164 mg, 0.70 mmol) のエタノール (7 ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7 ml) を加え、80℃ にて 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、1 規定塩酸を加えジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、6-クロロ-3-ピリジンチオールを黄色固体として得た。

参考例 48 で得られた 3-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン (153 mg, 0.60 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、0℃ にてトリエチルアミン (0.167 ml, 1.20 mmol)、次いで塩化メタンシルホニル (0.070 ml, 0.90 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

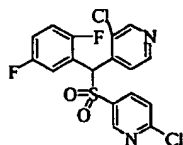
得られた残渣の N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、6-クロロ-3-ピリジンチオールの N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液、次いで炭酸カリウム (100 mg, 0.72 mmol) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応混合物

に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=17：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（111 mg, 0.29 mmol, 48 %）を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.04 (1H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.25 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.1, 2.5 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.59 (1H, s).

MS m/z: 383 (M⁺H).

実施例 384 : 2-クロロ-5-[(3-クロロピリジン-4-イル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルスルホニル]ピリジン



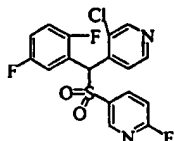
2-クロロ-5-[(3-クロロピリジン-4-イル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルチオ]ピリジン (109 mg, 0.28 mmol) のメタノール (4 ml) 溶液に、31%過酸化水素水 (2 ml) 及び七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg) を加え室温にて17時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=17：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (108 mg, 0.26 mmol, 92 %) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.26 (1H, s), 6.94-7.03 (1H, m), 7.06-7.15 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50-7.56 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J = 8.3, 2.7 Hz), 8.12 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.61

(1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.1 Hz).

MS m/z: 415 (M⁺+H).

実施例 385 : 5 - [(3 - クロロピリジン - 4 - イル) (2, 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホニル] - 2 - フルオロピリジン

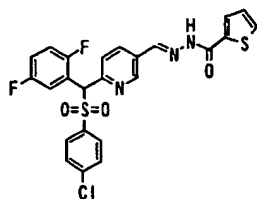


2 - クロロ - 5 - [(3 - クロロピリジン - 4 - イル) (2, 5 - ジフルオロフェニル) メチルスルホニル] ピリジン (66 mg, 0.16 mmol) のアセトニトリル (2 ml) 溶液に、フッ化カリウム (94 mg, 1.60 mmol)、及び臭化テトラフェニルホスホニウム (134 mg, 0.32 mmol) を加え、16時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタンを加え水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=17:3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (4.5 mg, 0.011 mmol, 7 %) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.26 (1H, s), 6.93-7.13 (3H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 8.01-8.08 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.60 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.1 Hz).

MS m/z: 440 (M⁺+H+MeCN).

実施例 386 : N' - [6 - [(4 - クロロフェニルスルホニル) (2, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン - 3 - イルメチリデン] - 2 - チオフェンカルボヒドラジド



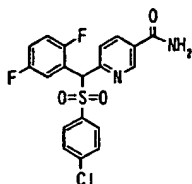
実施例 335 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルバルデヒド (100 mg, 0.245 mmol)、および 2-チオフェンカルボヒドラジド (41.7 mg, 0.294 mmol) をエタノール (3 ml) に溶解し、3日間室温で攪拌した。析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄した。得られた固体をエタノールより再結晶し、標記化合物 (91.0 mg, 0.171 mmol, 70%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 / DMSO-d_6) δ : 5.98 (1H, s), 6.93-7.01 (1H, m), 7.02-7.09 (1H, m), 7.14-7.20 (1H, br m), 7.42 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.62-7.73 (2H, br m), 8.02-8.20 (3H, m), 8.95 (1H, s), 11.5 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3302, 1655, 1597, 1541, 1489, 1419, 1394, 1321, 1279, 1149, 1078, 1016, 966, 889, 831, 822, 762, 725, 710, 611, 552, 509, 465.

MS m/z : 532 (M^+H).

実施例 387: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチンアミド



実施例 338 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸 (100 mg,

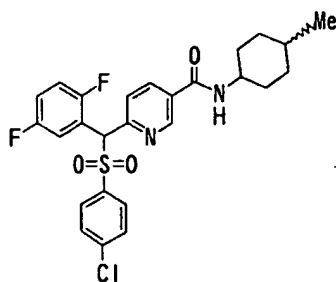
0.236 mmol) のジクロロメタン (4 ml) 懸濁液に、チオニルクロリド (1.00 ml)、およびN, N-ジメチルホルムアミド (1滴) を加えた後、18時間室温で攪拌した。反応液を濃縮乾固し、得られた残渣をジクロロメタン (6 ml) に溶解した後、28% アンモニア水 (2 ml) を加えた。反応液を室温で3時間攪拌した後、1規定塩酸で酸性とした。得られた混合物を濃縮し、生じた固体を濾取した。得られた固体を水、およびエタノールで洗浄後、エタノールより再結晶し、標記化合物 (47.9 mg, 0.113 mmol, 46%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 / DMSO-d_6) δ : 6.00 (1H, s), 6.38 (1H, br s), 6.94-6.99 (1H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.43 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.65-7.75 (1H, br m), 7.99-8.04 (1H, m), 8.26 (1H, dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz), 9.12 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3442, 3165, 2954, 1670, 1624, 1595, 1496, 1410, 1373, 1313, 1279, 1232, 1176, 1147, 1086, 1012, 831, 816, 754, 710, 667, 606, 552, 499, 465.

MS m/z : 423 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 388: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-N-(4-メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド



実施例 338 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸 (100 mg, 0.236 mmol) のジクロロメタン (4 ml) 懸濁液に、チオニルクロリド (1.00 ml)、

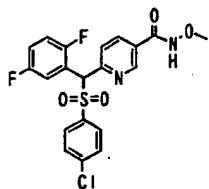
およびN, N-ジメチルホルムアミド (1滴) を加えた後、6時間室温で攪拌した。反応液を濃縮乾固し、得られた残渣をジクロロメタン (6 ml) に溶解した後、N-メチルモルホリン (51.8 ml, 0.472 mmol)、および4-メチルシクロヘキシルアミン (37.4 ml, 0.283 mmol) を加えた。反応液を室温で18時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、1規定塩酸、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:1溶出部より得た分画を濃縮し、白色固体を得た。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (70.3 mg, 0.135 mmol, 57%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (1.8H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.96 (1.2H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.05-1.30 (3H, m), 1.32-1.43 (0.6H, m), 1.55-1.83 (4.4H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 3.86-3.97 (0.6H, m), 4.20-4.28 (0.4H, m), 5.88 (0.6H, d, $J = 7.1$ Hz), 5.98 (1H, s), 6.18 (0.4H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.90-6.96 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.41 (1.2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.41 (0.8H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (1.2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.57 (0.8H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 7.97-8.05 (1H, m), 8.10-8.18 (1H, m), 8.93 (0.6H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.96 (0.4H, d, $J = 2.2$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 3381, 2935, 1643, 1595, 1525, 1489, 1394, 1317, 1281, 1234, 1171, 1147, 1078, 1016, 966, 897, 831, 823, 764, 729, 609, 548, 469, 413.

MS m/z : 519 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 389: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-N-メトキシニコチンアミド

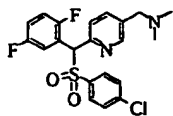


実施例 338 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸 (100 mg, 0.236 mmol) のジクロロメタン (6 ml) 懸濁液に、N-メチルモルホリン (77.7 l, 0.708 mmol)、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (23.6 mg, 0.283 mmol)、および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (54.3 mg, 0.283 mmol) を加えた。反応液を 1 時間室温で攪拌した後、テトラヒドロフラン (1 ml) を加えた。反応液を 18 時間室温で攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、水、および飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を濃縮し、白色固体を得た。得られた固体を酢酸エチルで洗浄し標記化合物 (55.1 mg, 0.122 mmol, 52%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (2.4H, s), 3.97 (0.6H, s), 5.97 (0.2H, s), 5.98 (0.8H, s), 6.90-7.07 (2H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.63 (0.2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.73 (0.8H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.94-8.00 (1H, m), 8.10-8.15 (1H, m), 8.76 (1H, br s), 8.92 (0.8H, d, $J = 1.7$ Hz), 9.01 (0.2H, d, $J = 1.5$ Hz).

MS m/z : 453 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 390 : N, N-ジメチル- [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン

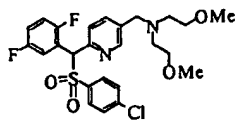


実施例 335 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルバルデヒド (100 mg, 0.245 mmol)、ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (2.0 M, 0.25 ml, 0.50 mmol) 及び酢酸 (0.029 ml, 0.51 mmol) を 1,2-ジクロロエタン (5 ml) に溶解した後、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (115 mg, 0.515 mmol) を加えた。室温にて3日間攪拌した後、反応混合物に飽和重曹水及び酢酸エチルを加えた。混合物を分液した後、得られた有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 40:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をヘキサンにて洗浄し標記化合物 (88 mg, 0.20 mmol, 82%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.23 (6H, s), 3.43 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.88-6.98 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.52-7.62 (3H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 7.98-8.08 (1H, m), 8.51 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

MS m/z : 437 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 391: N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]ビス(2-メトキシエチル)アミン

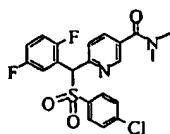


実施例 3 3 5 で得られた [6 - [(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] カルバルデヒド (100 mg, 0.245 mmol)、ビス (2-メトキシエチル) アミン (70 mg, 0.53 mmol) 及び酢酸 (0.029 ml, 0.51 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (5 ml) に溶解した後、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (115 mg, 0.515 mmol) を加えた。室温にて3日間攪拌した後、反応混合物に飽和重曹水及び酢酸エチルを加えた。混合物を分液した後、得られた有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:2 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をヘキサンにて洗浄し標記化合物 (101 mg, 0.192 mmol, 78%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.73 (4H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.31 (6H, s), 3.47 (4H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.75 (2H, s), 5.93 (1H, s), 6.88-6.97 (1H, m), 6.97-7.07 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.50-7.60 (3H, m), 7.76 (1H, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz), 7.98-8.08 (1H, m), 8.54 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS m/z : 525 (M^+H).

実施例 3 9 2 : 6 - [(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] -N, N-ジメチルニコチンアミド

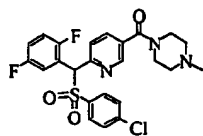


実施例 338 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸 (90 mg, 0.21 mmol)、ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (2.0 M, 0.21 ml, 0.42 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (15 mg, 0.12 mmol)、及びトリエチルアミン (0.045 ml, 0.32 mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、室温にて 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (61 mg, 0.32 mmol) を加えた後、室温にて 14 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (35 mg, 0.066 mmol, 90%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.01 (3H, s), 3.14 (3H, s), 5.97 (1H, s), 6.88-6.99 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.0, 0.7$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz), 7.93-8.04 (1H, m), 8.68 (1H, dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz).

MS m/z : 451 ($M^+ + H$).

実施例 393: [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル](4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン



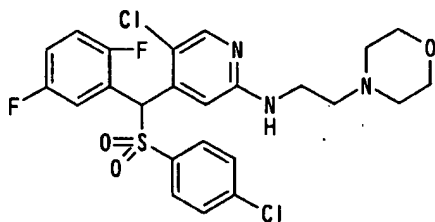
実施例 338 で得られた [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸 (90 mg, 0.21 mmol)、N-メチルピペラジン (0.036 ml, 0.33 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (15 mg, 0.12 mmol)、及びトリエチルアミン (0.045 ml, 0.32

mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、室温にて 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (61 mg, 0.32 mmol) を加えた。室温にて 14 時間攪拌した後、反応混合物に N-メチルピペラジン (0.036 ml, 0.33 mmol)、トリエチルアミン (0.045 ml, 0.32 mmol) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (61 mg, 0.32 mmol) を追加した。室温にて 14 時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 25:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (86 mg, 0.17 mmol, 80%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.33 (3H, s), 2.38 (2H, br s), 2.50 (2H, br s), 3.44 (2H, br s), 3.81 (2H, br s), 5.97 (1H, s), 6.87-6.98 (1H, m), 6.98-7.08 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.1, 0.7 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 7.94-8.04 (1H, m), 8.66 (1H, dd, J = 2.2, 0.7 Hz).

MS m/z : 506 (M⁺H).

実施例 394 : 4-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノエチル]モルホリン



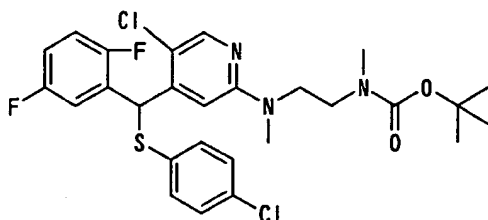
実施例 349 で得られた 4-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノエチル]モルホリン-N-オキシド (78 mg, 0.14 mmol) を酢酸 (2.0 ml) と

水(2.0 ml)の混合溶媒に溶解した。これを60℃に加熱して鉄粉(40 mg, 0.72 mmol)を加えて、30分間攪拌した。冷却後、反応液を飽和炭酸カリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル(60 ml)で抽出した。溶液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(3%メタノール/クロロホルム溶液)により精製し、標記化合物(30 mg, 40%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.5-2.8 (6H, m), 3.59 (2H, br), 3.81 (4H, br), 5.45 (1H, br), 6.10 (1H, s), 6.88 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.97 (1H, s).

MS m/z: 542 (M⁺+H).

実施例395: 2-[N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N-メチルアミノ]エチル-メチルカルバミン酸tert-ブチル



実施例342で得られた2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(78 mg, 0.19 mmol)とN,N'-ジメチルエチレンジアミン(400 μl)の1,4-ジオキサン(2.0 ml)溶液を窒素雰囲気下100℃で2日間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル(40 ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。

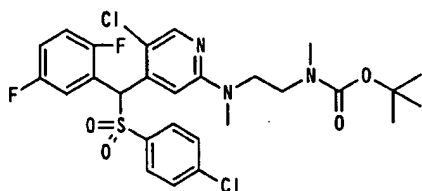
残渣をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解した後に、トリエチルアミン(31 μl, 0.22 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボナート(49 mg, 0.22 mmol)を室温で加え

て、15時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮した後に、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）により精製して、標記化合物（68 mg, 64 %）を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 and 1.32 (9H, br-s, rotamer), 2.75 and 2.78 (3H, br-s, rotamer), 2.95 (3H, br-s), 3.30 (2H, m), 3.65 (2H, m), 5.92 (1H, s), 6.6–6.8 (1H, m), 6.84–6.97 (2H, m), 7.05 (1H, m), 7.14 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.17 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.98 (1H, s).

MS m/z : 568 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例396：2-[N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N-メチルアミノ]エチル-メチルカルバミン酸tert-ブチル



2-[N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N-メチルアミノ]エチル-メチルカルバミン酸tert-ブチル（67 mg, 0.12 mmol）のメタノール（6 ml）溶液に、セモリブデン酸六アンモニウム四水和物（30 mg）を加え、30%過酸化水素水（3 ml）を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）により精製し、標記化合物（64 mg, 91%）を油状物質として得た。

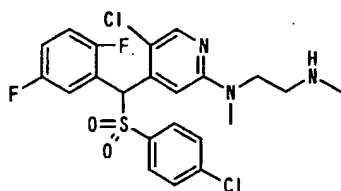
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 and 1.38 (9H, br-s, rotamer), 2.87 and 2.89 (3H, br-s, rotamer), 3.11 (3H, br-s), 3.3–3.4 (2H, m), 3.6–3.9 (2H,

m), 6.12 (1H, s), 6.89 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.53 (1H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.00 (1H, s).

MS m/z : 600 (M^+H).

EI-MS: 599.1204 (Calcd for $C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4S$: 599.1224).

実施例 397: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[N-メチル-N-[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ]ピリジン



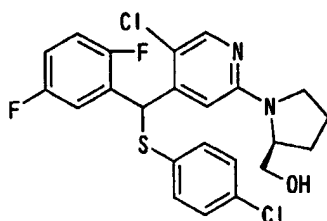
2-[N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N-メチルアミノ]エチル-メチルカルバミン酸tert-ブチル (61 mg, 0.10 mmol) を塩化メチレン (2.0 ml) に溶解し、アニソール (40 μ l)、トリフルオロ酢酸 (200 μ l) を室温で加えて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (3%メタノール/クロロホルムから3%メタノール、3%tertブチルアミン/クロロホルム) で精製して標記化合物 (21 mg, 41%) を油状物質として得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.51 (3H, s), 2.90 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 3.14 (3H, s), 3.72 (2H, m), 6.13 (1H, s), 6.89 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.52 (1H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.00 (1H, s).

MS m/z : 500 (M^+H).

FAB-MS: 500.0770 (Calcd for $C_{22}H_{22}Cl_2F_2N_3O_2S$: 500.0778).

実施例 398 : (2' S) - 5 - クロロ - 4 - [(4 - クロロフェニルチオ) - (2, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - [2' - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1' - イル] ピリジン

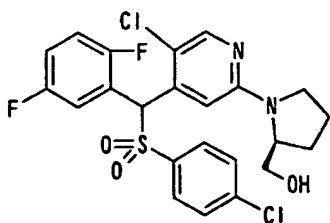


実施例 342 で得られた 2, 5 - ジクロロ - 4 - [(4 - クロロフェニルチオ) - (2, 5 - ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン (60 mg, 0.14 mmol) と (S) - 2 - ピロリジンメタノール (200 μ l) の 1, 4 - ジオキサン (1.0 ml) 溶液を窒素雰囲気下 100°C で 3 日間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、標記化合物 (40 mg, 58 %) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.78 (1H, m), 2.06 (3H, m), 3.29 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.33 (1H, m), 5.97 and 5.98 (1H, s, rotamer), 6.73 and 6.77 (1H, s, rotamer), 6.92-7.15 (3H, m), 7.25 (4H, m), 7.98 (1H, s).

MS m/z : 481 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 399 : (2' S) - 5 - クロロ - 4 - [(4 - クロロフェニルスルホニル) - (2, 5 - ジフルオロフェニル) メチル - 2 - [2' - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1' - イル] ピリジン



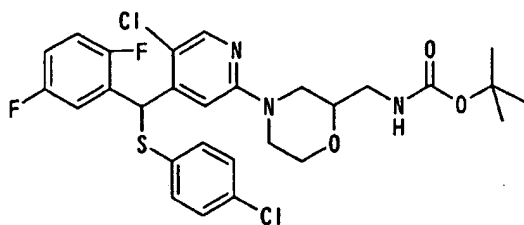
(2' S) - 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[2'-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1'-イル]ピリジン (39 mg, 0.08 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg) を加え、30%過酸化水素水 (3 ml) を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチル (60 ml) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) により精製し、標記化合物 (33 mg, 79%) を油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.75 (1H, m), 2.02 (3H, m), 3.3-3.5 (1H, m), 3.52-3.75 (3H, m), 4.2-4.35 (1H, m), 6.05 (1H, br-s), 6.84 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.36 and 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz, rotamer), 7.43 (1H, m), 7.53 and 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz, rotamer), 7.89 and 7.90 (1H, s, rotamer).

MS m/z: 513 (M⁺H).

FAB-MS: 513.0627 (Calcd for C₂₃H₂₁Cl₂F₂N₃O₃S: 513.0618).

実施例 400: [4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル

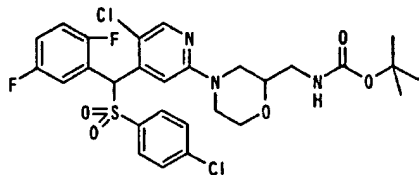


実施例 342 で得られた 2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(60 mg, 0.14 mmol)とtert-ブチル (モルホリン-2-イル)メチルカルバミン酸(200 mg)の1, 4-ジオキサン(1.0 ml)溶液を窒素雰囲気下100℃で2日間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル(50 ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:エーテル=5:1)により精製して、標記化合物(45 mg, 52%)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.72 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.9-4.1 (3H, m), 4.95 (1H, br), 5.99 and 6.00 (1H, s, rotamer), 6.96 and 6.97 (1H, s, rotamer), 6.9-7.1 (3H, m), 7.24 (4H, s), 8.11 (1H, s).

MS m/z : 596 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 401: 4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル



4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン-2-イル]メチルカル

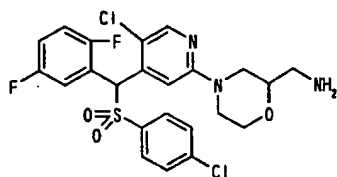
バミン酸tert-ブチル (44 mg, 0.074 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg) を加え、30%過酸化水素水 (3 ml) を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチル (60 ml) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3:1) により精製し、標記化合物 (31 mg, 67%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (9H, s), 2.69 (1H, m), 3.02 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.41 (1H, br), 3.6-3.75 (2H, m), 3.92 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.91 (1H, br), 6.07 (1H, s), 6.85 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.37 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.17 (1H, s).

MS m/z : 628 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

FAB-MS: 628.1255 (Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 628.1251).

実施例 402: 2-アミノメチル-4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン



[4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル (30 mg, 0.05 mmol) を塩化メチレン (1.5 ml) に溶解し、アニソール (30 μl)、トリフルオロ酢酸 (150 μl) を室温で加えて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (3%メタノール/クロロホルムから3%メタノール、3%tert-ブチルアミ

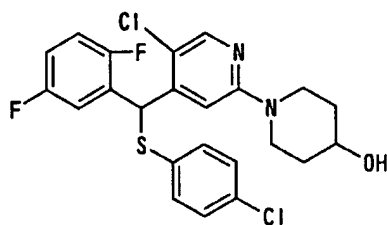
ン/クロロホルム)で精製して標記化合物(17 mg, 67 %)を油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.77 (1H, m), 2.9-3.3 (2H, m), 3.5-3.85 (3H, m), 3.97 (1H, m), 4.04-4.25 (2H, m), 6.12 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.4-7.55 (2H, m), 7.58 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.05 (1H, s).

MS m/z: 528 (M⁺+H).

FAB-MS: 528.0695 (Calcd for C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₃O₃S: 528.0727).

実施例403: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(4'-ヒドロキシピペリジン-1'-イル)ピリジン

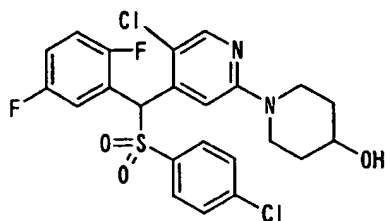


実施例342で得られた2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(60 mg, 0.14mmol)と4-ヒドロキシピペリジン(200 mg)の1,4-ジオキサン(1.0 ml)溶液を窒素雰囲気下100℃で1日間攪拌した。室温まで冷却後、ジエチルエーテル(50 ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製して、標記化合物(30 mg, 43 %)を油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.62 (2H, m), 2.05 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.98 (3H, m), 5.97 (1H, s), 6.96-7.12 (3H, m), 7.23 (4H, m), 7.26 (1H, s), 8.10 (1H, s).

MS m/z: 481 (M⁺+H).

実施例 404 : 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(4'-ヒドロキシピペリジン-1'-イル)ピリジン



5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(4'-ヒドロキシピペリジン-1'-イル)ピリジン(29 mg, 0.06 mmol)のメタノール(6 ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(30 mg)を加え、30%過酸化水素水(3 ml)を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチル(60 ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、エーテルより結晶化して標記化合物(17 mg, 55%)を固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.64 (2H, m), 2.02 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.08 (2H, m), 6.11 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.05 (1H, s).

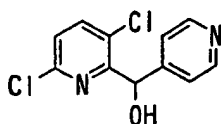
MS m/z: 513 (M⁺H).

IR (ATR) cm⁻¹: 3359, 1589, 1495, 1317, 1234, 1081, 829.

mp: 146-148 °C.

FAB-MS: 513.0588 (Calcd for C₂₃H₂₁Cl₂F₂N₂O₃S:513.0618).

参考例 50 : (3, 6-ジクロロピリジン-2-イル)(ピリジン-4-イル)

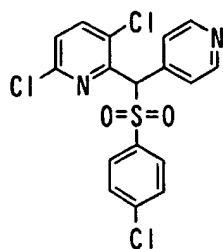
メタノール

-78℃攪拌下、2, 5-ジクロロピリジン(1.02 g, 6.89 mmol)のエーテル(20 ml)溶液にtert-ブチルリチウム(1.51 Mペンタン溶液：4.6 ml)を滴下した。-78℃にて2時間攪拌後、反応液にピリジン-4-カルバルデヒド(0.65 ml, 6.89 mmol)を加えた。-78℃にて1時間攪拌後、反応液に水を加え、室温まで昇温した。混合液を塩化メチレンにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン(=1:50)の溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(819 mg, 3.21 mmol, 47 %)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.64 (1H, br d, J = 6.3 Hz), 6.00 (1H, br d, J = 6.3 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.57 (2H, d, J = 5.8 Hz).

MS (m/z) : 254 (M⁺).

実施例 405 : 3, 6-ジクロロ-2-[(4-クロロフェニルスルホニル)
(ピリジン-4-イル) メチル] ピリジン



(3, 6-ジクロロピリジン-2-イル) (ピリジン-4-イル) メタノール

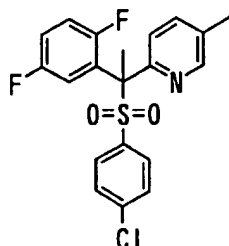
(161 mg, 0.631 mmol)の塩化メチレン(10 ml)溶液にトリエチルアミン(208 μ l, 1.89 mmol)および塩化チオニル(138 μ l, 1.89 mmol)を加えた。反応液を室温にて4時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をアセトニトリル(10 ml)に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(137 mg, 0.947 mmol)および炭酸カリウム(131 mg, 0.947 mmol)を加えた。窒素雰囲気下、反応液を室温にて2日間攪拌後、60℃にて4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、40 %酢酸エチル/ヘキサンの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をメタノール(10 ml)に溶解し、30 %過酸化水素水(3 ml)およびセモリブデン酸六アンモニウム四水和物(73 mg)を加えた。反応液を室温にて5時間攪拌後、減圧にてメタノールを留去した。得られた濃縮溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン(=1:80)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(49 mg, 0.118 mmol, 19 %)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.08 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.58 (2H, d, $J = 6.0$ Hz).

IR (ATR) ν cm^{-1} : 3068, 2923, 1594, 1562, 1475, 1415, 1394, 1313, 1280, 1213, 1184, 1132, 1089, 1035, 1012, 993, 838, 813, 784, 744, 703, 595, 572, 536, 485, 458.

MS (m/z) : 413, 415 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

実施例 406 : 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル]-5-メチルピリジン

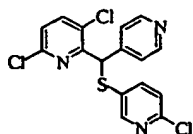


60 %油性水素化ナトリウム(30 mg, 0.75 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5 ml)懸濁液に実施例 137 で得られた 2-[[(4-クロロフェニル)スルホニル](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-メチルピリジン(52 mg, 0.132 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液を氷冷にて滴下した。反応液を氷冷にて15分攪拌後、ヨウ化メチル(12 μ l, 0.198 mmol)を加えた。反応液を室温にて1時間攪拌後、氷冷にて水を加え、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(=8:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をヘキサンにて固体化し、ろ取後、標記化合物(50 mg, 0.122 mmol, 93 %)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.14 (3H, s), 2.33 (3H, s), 6.80-7.10 (2H, m), 7.23-7.34 (4H, m), 7.39-7.51 (2H, m), 7.88-8.00 (1H, m), 8.15 (1H, s).

MS (m/z) : 408 ($M^+ + H$).

実施例 407 : 3,6-ジクロロ-2-[(6-クロロピリジン-3-イルチオ)(ピリジン-4-イル)メチル]ピリジン



参考例 33 で得られたジチオ炭酸 S - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) O - エチル (164 mg, 0.70 mmol) のエタノール (7 ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7 ml) を加え、80℃ にて 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、1 規定塩酸を加えジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、6 - クロロ - 3 - ピリジンチオールを黄色固体として得た。

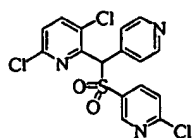
参考例 50 で得られた (3, 6 - ジクロロピリジン - 2 - イル) (ピリジン - 4 - イル) メタノール (153 mg, 0.60 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、0℃ にてトリエチルアミン (0.167 ml, 1.20 mmol)、次いで塩化メタンスルホニル (0.070 ml, 0.90 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣の N, N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、6 - クロロ - 3 - ピリジンチオールの N, N - ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液、次いで炭酸カリウム (100 mg, 0.72 mmol) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 7 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (83 mg, 0.22 mmol, 36 %) を黄色油状物質として得た。

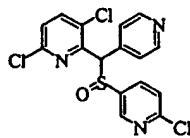
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.69 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.55 (2H, d, J = 6.1 Hz).

MS m/z : 382 (M^+H).

実施例 408 : 3, 6-ジクロロ-2-[(6-クロロピリジン-3-イルスルホニル)(ピリジン-4-イル)メチル]ピリジン(化合物A)及び3, 6-ジクロロ-2-[(6-クロロピリジン-3-イルスルフィニル)(ピリジン-4-イル)メチル]ピリジン(化合物B(異性体A)及び化合物B(異性体B))



化合物A



化合物B

3, 6-ジクロロ-2-[(6-クロロピリジン-3-イルチオ)(ピリジン-4-イル)メチル]ピリジン (82 mg, 0.24 mmol) のメタノール (4 ml) 溶液に、31%過酸化水素水 (2 ml) 及びセモリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg) を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=3：2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物A (41 mg, 0.098 mmol, 46 %) を、ヘキサン：酢酸エチル=1：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物B (異性体A) (低極性) (8 mg, 0.020 mmol, 9 %) 及び標記化合物B (異性体B) (高極性) (8 mg, 0.020 mmol, 9 %) をそれぞれ白色固体として得た。

化合物A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.11 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.61 (2H, d, $J = 6.1$ Hz).

MS m/z : 414 (M^+H).

化合物B (異性体A)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.54 (1H, s), 6.99 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.3$, 2.2 Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.51 (2H, d, $J = 6.1$ Hz).

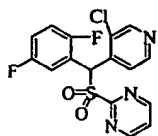
MS m/z : 398 (M^+H).

化合物B (異性体B)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.40 (1H, s), 7.26 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 8.3$, 2.4 Hz), 8.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.68 (2H, d, $J = 6.1$ Hz).

MS m/z : 398 (M^+H).

実施例409: 2-[[(3-クロロピリジン-4-イル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] スルホニル] ピリミジン



参考例48で得られた3-クロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン (102 mg, 0.40 mmol) のジクロロメタン (4 ml) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.112 ml, 0.80 mmol)、次いで塩化メタンスルホニル (0.046 ml, 0.60 mmol) を加え、室温にて17時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に、2-ピリミジン

チオール (45 mg, 0.40 mmol)、次いで炭酸カリウム (83 mg, 0.60 mmol) を加え、室温にて23時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のジクロロメタン (4 ml) 溶液に、0℃にて3-クロロ過安息香酸 (純度65%以上) (212 mg, 0.80 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=2：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (19 mg, 0.049 mmol, 12 %) を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.26 (1H, s), 6.93-7.13 (3H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 8.01-8.08 (1H, m), 8.13 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.60 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

MS m/z : 382 (M^+H).

試験例

β アミロイド蛋白の産生・分泌の阻害物質を検出するための細胞系スクリーニング

化合物の β アミロイド蛋白生成阻害活性は、ヒトグリオーマ細胞 (H4細胞) にヒト野生型 β アミロイド蛋白前駆体蛋白遺伝子であるAPP751遺伝子を導入したE35細胞を用いて、培養液中に分泌される β アミロイド蛋白 ($\text{A}\beta$) の量をサンドイッチ型の酵素結合免疫吸着 (エライザ) 法で定量することにより測定した。

96穴プレートに、E35細胞を非働化した10%牛胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地中に播種した。5%の二酸化炭素で平衡に保たれた37℃のインキュベーター内で培養し、播種から24時間後にDMSO溶液に溶解した化合物を添加した。化合物溶液は添加時に培養液中のDMSO濃度が0.05%と

なるように調製した。さらに24時間培養後に培養上清を回収し、A β 25-35をエпитープとするモノクローナル抗体25-1を固相化した96穴エライザ用プレートに加え、4℃で16-20時間インキュベーションした。これをリン酸バッファー（pH7.4）で洗浄した後、ビオチン標識したA β 1-8をエпитープとするモノクローナル抗体MA32-40を加え、4℃で2時間静置した。これにアルカリフォスファターゼを結合したストレプトアビジンを加え、ブルーフォス（Blue Phos：KPL社）で、発色させ吸光度を測定した。別途作成した検量線から培養上清に含まれるA β 量を定量した。化合物非添加の対照細胞と比較して50%阻害濃度（EC50値）を算出した。

一方、H4細胞に化合物を添加して72時間後にアラマーブルー（amar Blue；バイオソース（BIOSOURCE）社）を用いて発色させ、色素濃度を測定し、対照細胞の80%以下となる濃度を細胞毒性発現濃度とした。

EC50に対して細胞毒性発現濃度が乖離している化合物を活性がある化合物と判断した。

化合物（1）を上記アッセイ方法により評価した結果を表1に示す。EC50が50 nM以下の化合物を+++、50 nM～500 nMの化合物を++、500 nM～5 μ Mの化合物を+とした。

表 1

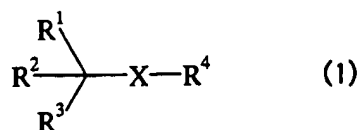
化合物	活性
実施例 2 (異性体 2 - B)	+
実施例 3	++
実施例 1 0	++
実施例 1 2	+
実施例 1 4	+
実施例 1 7	+
実施例 2 7 (化合物 A)	++
実施例 2 9	++
実施例 3 2	++
実施例 3 3	+++
実施例 3 5	+
実施例 3 6	++
実施例 4 3 (異性体 4 3 - A)	++
実施例 4 3 (異性体 4 3 - B)	++
実施例 4 5	+++
実施例 4 6	++
実施例 4 7	+++
実施例 4 8	+++
実施例 1 3 6	+++
実施例 1 4 1	++
実施例 1 4 2	++
実施例 1 4 5	+++
実施例 2 8 7	++
実施例 2 8 8	++
実施例 3 3 0	++
実施例 3 3 1	++
実施例 3 3 4	++
実施例 3 4 3	+++
実施例 3 4 4	+++
実施例 3 4 5	+++
実施例 3 4 7	+++
実施例 3 4 9	+++
実施例 3 7 0	++
実施例 3 7 2	++
実施例 3 9 7	+++
実施例 3 9 9	+++
実施例 4 0 2	+++
実施例 4 0 4	+++

産業上の利用可能性

一般式（１）で示される化合物、その塩、そのN-オキシド、そのS-オキシド、並びにそれらいずれかの溶媒和物は β アミロイド蛋白の産生・分泌を阻害する作用を有する。従って、医薬的に種々の疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症又はアミロイド沈着に関係する他の疾患の予防、治療に有効である。

請求の範囲

1. 一般式 (1)



{Xは-S-、-SO-又は-SO₂-を示し；

R¹ は、

-C(R⁵)(R⁶)(R⁷)

{R⁵、R⁶及びR⁷は、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基
又は-Q^{5 1}-Q^{5 2}-Q^{5 3}-Q^{5 4}

[Q^{5 1}は単結合、-CO-、-CS-、-SO-、-SO₂-、-CO-CO-、-CO-CS-、-CS-CO-又は-CS-CS-を示し、

Q^{5 2}は、単結合、-O-、-O-N(A^{5 1})-、-O-N(COA^{5 1})-、-N(A^{5 1})-、-N(COA^{5 1})-、-N(COOA^{5 1})-、-N(CON(A^{5 1})(A^{5 2}))-、-N(OA^{5 1})-、-N(NA^{5 1}A^{5 2})-、-N(A^{5 1})-N(A^{5 2})-、-N(COA^{5 1})-N(A^{5 2})-、-N(A^{5 1})-O-、-N(COA^{5 1})-O-、-S-、-N=N-、-C(A^{5 1})=N-、-C(A^{5 1})=N-O-、-C(A^{5 1})=N-N(A^{5 2})-、-N=C(A^{5 1})-、-O-N=C(A^{5 1})-、-(NA^{5 1})-N=C(A^{5 2})-又は-C(=NA^{5 1})-N(A^{5 2})-
(A^{5 1}及びA^{5 2}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示し、

Q^{5 3}は単結合、-CO-、-CS-、-SO-、-SO₂-、-CO-CO-、-CO-CS-、-CS-CO-又は-CS-CS-を示し、

$Q^{5\ 4}$ は $-A^{5\ 3}$ 、 $-OA^{5\ 3}$ 、 $-N(A^{5\ 3})(A^{5\ 4})$ 、 $-SA^{5\ 3}$ 、
 $-NA^{5\ 4}-OA^{5\ 3}$ 、 $-NA^{5\ 5}-N(A^{5\ 3})(A^{5\ 4})$ 又は $-O-N$
 $(A^{5\ 3})(A^{5\ 4})$

($A^{5\ 3}$ 、 $A^{5\ 4}$ 及び $A^{5\ 5}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示す。]

を示し、

また、 R^5 と R^6 は、一緒になって置換基を有していてもよい環状炭化水素基若しくは置換基を有していてもよい複素環式基を形成してもよい (R^5 と R^6 が一緒になって形成される環状炭化水素基又は複素環式基が不飽和の場合、 R^7 は当該不飽和結合になる)。]、

$-N(R^8)(R^9)$

[R^8 及び R^9 は、各々独立して、 $-Q^{8\ 1}-Q^{8\ 2}-Q^{8\ 3}-Q^{8\ 4}$

[$Q^{8\ 1}$ は単結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-CO-$ 、 $-CO-CS-$ 、 $-CS-CO-$ 又は $-CS-CS-$ を示し、

$Q^{8\ 2}$ は、単結合、 $-O-$ 、 $-O-N(A^{8\ 1})-$ 、 $-O-N(COA^{8\ 1})-$ 、 $-N(A^{8\ 1})-$ 、 $-N(COA^{8\ 1})-$ 、 $-N(COOA^{8\ 1})-$ 、 $-N(CON(A^{8\ 1})(A^{8\ 2}))-$ 、 $-N(OA^{8\ 1})-$ 、 $-N(NA^{8\ 1}A^{8\ 2})-$ 、 $-N(A^{8\ 1})-N(A^{8\ 2})-$ 、 $-N(COA^{8\ 1})-N(A^{8\ 2})-$ 、 $-N(A^{8\ 1})-O-$ 、 $-N(COA^{8\ 1})-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C(A^{8\ 1})=N-$ 、 $-C(A^{8\ 1})=N-O-$ 、 $-C(A^{8\ 1})=N-N(A^{8\ 2})-$ 、 $-N=C(A^{8\ 1})-$ 、 $-O-N=C(A^{8\ 1})-$ 、 $-(NA^{8\ 1})-N=C(A^{8\ 2})-$ 又は $-C(=NA^{8\ 1})-N(A^{8\ 2})-$

($A^{8\ 1}$ 及び $A^{8\ 2}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示し、

$Q^{8\ 3}$ は単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{CO}-$ 又は $-\text{CS}-\text{CS}-$ を示し、

$Q^{8\ 4}$ は $-\text{A}^{8\ 3}$ 、 $-\text{OA}^{8\ 3}$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{8\ 3})(\text{A}^{8\ 4})$ 、 $-\text{SA}^{8\ 3}$ 、 $-\text{NA}^{8\ 4}-\text{OA}^{8\ 3}$ 、 $-\text{NA}^{8\ 5}-\text{N}(\text{A}^{8\ 3})(\text{A}^{8\ 4})$ 又は $-\text{O}-\text{N}(\text{A}^{8\ 3})(\text{A}^{8\ 4})$

($\text{A}^{8\ 3}$ 、 $\text{A}^{8\ 4}$ 及び $\text{A}^{8\ 5}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示す。]

を示す。]、

$-\text{X}^1 \text{R}^{1\ 0}$

[X^1 は、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{S}-$ を示し、 $\text{R}^{1\ 0}$ は $-\text{Q}^{1\ 0\ 1}-\text{Q}^{1\ 0\ 2}-\text{Q}^{1\ 0\ 3}-\text{Q}^{1\ 0\ 4}$

[$\text{Q}^{1\ 0\ 1}$ は単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{CO}-$ 又は $-\text{CS}-\text{CS}-$ を示し、

$\text{Q}^{1\ 0\ 2}$ は、単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 1})-$ 、 $-\text{O}-\text{N}(\text{COA}^{1\ 0\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{COA}^{1\ 0\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{COOA}^{1\ 0\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{CON}(\text{A}^{1\ 0\ 1})(\text{A}^{1\ 0\ 2}))-$ 、 $-\text{N}(\text{OA}^{1\ 0\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{NA}^{1\ 0\ 1}\text{A}^{1\ 0\ 2})-$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 1})-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 2})-$ 、 $-\text{N}(\text{COA}^{1\ 0\ 1})-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 2})-$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 1})-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{COA}^{1\ 0\ 1})-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{A}^{1\ 0\ 1})=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{A}^{1\ 0\ 1})=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{A}^{1\ 0\ 1})=\text{N}-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 2})-$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{A}^{1\ 0\ 1})-$ 、 $-\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{A}^{1\ 0\ 1})-$ 、 $-(\text{NA}^{1\ 0\ 1})-\text{N}=\text{C}(\text{A}^{1\ 0\ 2})-$ 又は $-\text{C}(=\text{NA}^{1\ 0\ 1})-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 2})-$

($\text{A}^{1\ 0\ 1}$ 及び $\text{A}^{1\ 0\ 2}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示し、

$Q^{1\ 0\ 3}$ は単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{CO}-$ 又は $-\text{CS}-\text{CS}-$ を示し、

$Q^{1\ 0\ 4}$ は $-\text{A}^{1\ 0\ 3}$ 、 $-\text{OA}^{1\ 0\ 3}$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 3})(\text{A}^{1\ 0\ 4})$ 、 $-\text{S}\text{A}^{1\ 0\ 3}$ 、 $-\text{NA}^{1\ 0\ 4}-\text{OA}^{1\ 0\ 3}$ 、 $-\text{NA}^{1\ 0\ 5}-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 3})(\text{A}^{1\ 0\ 4})$ 又は $-\text{O}-\text{N}(\text{A}^{1\ 0\ 3})(\text{A}^{1\ 0\ 4})$

($\text{A}^{1\ 0\ 3}$ 、 $\text{A}^{1\ 0\ 4}$ 及び $\text{A}^{1\ 0\ 5}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)を示す。]

を示す]、

又は $-\text{X}^2\text{R}^{1\ 1}$

[X^2 は、 $-\text{SO}-$ 又は $-\text{SO}_2-$ を示し、 $\text{R}^{1\ 1}$ は $-\text{Q}^{1\ 1\ 1}-\text{Q}^{1\ 1\ 2}-\text{Q}^{1\ 1\ 3}-\text{Q}^{1\ 1\ 4}$

[式中、 $Q^{1\ 1\ 1}$ は単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{CO}-$ 又は $-\text{CS}-\text{CS}-$ を示し、 $Q^{1\ 1\ 2}$ は、単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{N}(\text{A}^{1\ 1\ 1})-$ 、 $-\text{O}-\text{N}(\text{COA}^{1\ 1\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{1\ 1\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{COA}^{1\ 1\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{COOA}^{1\ 1\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{CON}(\text{A}^{1\ 1\ 1})(\text{A}^{1\ 1\ 2}))-$ 、 $-\text{N}(\text{OA}^{1\ 1\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{NA}^{1\ 1\ 1}\text{A}^{1\ 1\ 2})-$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{1\ 1\ 1})-\text{N}(\text{A}^{1\ 1\ 2})-$ 、 $-\text{N}(\text{COA}^{1\ 1\ 1})-\text{N}(\text{A}^{1\ 1\ 2})-$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{1\ 1\ 1})-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{COA}^{1\ 1\ 1})-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{A}^{1\ 1\ 1})=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{A}^{1\ 1\ 1})=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{A}^{1\ 1\ 1})=\text{N}-\text{N}(\text{A}^{1\ 1\ 2})-$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{A}^{1\ 1\ 1})-$ 、 $-\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{A}^{1\ 1\ 1})-$ 、 $-(\text{NA}^{1\ 1\ 1})-\text{N}=\text{C}(\text{A}^{1\ 1\ 2})-$ 又は $-\text{C}(=\text{NA}^{1\ 1\ 1})-\text{N}(\text{A}^{1\ 1\ 2})-$

($\text{A}^{1\ 1\ 1}$ 及び $\text{A}^{1\ 1\ 2}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示し、

$Q^{1\ 1\ 3}$ は単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{C}$
 $\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{CO}-$ 又は $-\text{CS}-\text{CS}-$ を示し、

$Q^{1\ 1\ 4}$ は $-\text{A}^{1\ 1\ 3}$ 、 $-\text{OA}^{1\ 1\ 3}$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{1\ 1\ 3})$ ($\text{A}^{1\ 1\ 4}$)、
 $-\text{SA}^{1\ 1\ 3}$ 、 $-\text{NA}^{1\ 1\ 4}-\text{OA}^{1\ 1\ 3}$ 、 $-\text{NA}^{1\ 1\ 5}-\text{N}(\text{A}^{1\ 1\ 3})$
 ($\text{A}^{1\ 1\ 4}$) 又は $-\text{O}-\text{N}(\text{A}^{1\ 1\ 3})$ ($\text{A}^{1\ 1\ 4}$)

($\text{A}^{1\ 1\ 3}$ 、 $\text{A}^{1\ 1\ 4}$ 及び $\text{A}^{1\ 1\ 5}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有し
 てもよい炭化水素基又は置換基を有してもよい複素環式基を示す。)

を示す。]

を示す。]

を示し；

R^2 は、 $-\text{Q}^{2\ 1}-\text{Q}^{2\ 2}-\text{Q}^{2\ 3}-\text{Q}^{2\ 4}$

[$Q^{2\ 1}$ は単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{C}$
 $\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{CO}-$ 又は $-\text{CS}-\text{CS}-$ を示し、

$Q^{2\ 2}$ は、単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{N}(\text{A}^{2\ 1})-$ 、 $-\text{O}-\text{N}(\text{COA}^{2\ 1})$
 $-$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{2\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{COA}^{2\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{COOA}^{2\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{CON}(\text{A}^{2\ 1})(\text{A}^{2\ 2}))-$ 、 $-\text{N}(\text{OA}^{2\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{NA}^{2\ 1}\text{A}^{2\ 2})-$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{2\ 1})-\text{N}(\text{A}^{2\ 2})-$ 、 $-\text{N}(\text{COA}^{2\ 1})-\text{N}(\text{A}^{2\ 2})-$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{2\ 1})-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{COA}^{2\ 1})-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{A}^{2\ 1})=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{A}^{2\ 1})=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{A}^{2\ 1})=\text{N}-\text{N}(\text{A}^{2\ 2})-$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{A}^{2\ 1})-$ 、 $-\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{A}^{2\ 1})-$ 、 $-(\text{NA}^{2\ 1})-\text{N}=\text{C}(\text{A}^{2\ 2})-$ 又は $-\text{C}(=\text{NA}^{2\ 1})-\text{N}(\text{A}^{2\ 2})-$

($\text{A}^{2\ 1}$ 及び $\text{A}^{2\ 2}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有してもよい炭
 化水素基又は置換基を有してもよい複素環式基を示す。)

を示し、

$Q^{2\ 3}$ は単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{C}$
 $\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{CO}-$ 又は $-\text{CS}-\text{CS}-$ を示し、

$Q^{2\ 4}$ は $-A^{2\ 3}$ 、 $-OA^{2\ 3}$ 、 $-N(A^{2\ 3})(A^{2\ 4})$ 、 $-SA^{2\ 3}$ 、
 $-NA^{2\ 4}-OA^{2\ 3}$ 、 $-NA^{2\ 5}-N(A^{2\ 3})(A^{2\ 4})$ 又は $-NA^{2\ 5}-N(A^{2\ 3})(A^{2\ 4})$

($A^{2\ 3}$ 、 $A^{2\ 4}$ 及び $A^{2\ 5}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示す。]

を示し;

また、 R^1 と R^2 は、一緒になって置換基を有していてもよい環状炭化水素基若しくは置換基を有していてもよい複素環式基を形成してもよく、あるいは一緒になって $=CR^{1\ 2}R^{1\ 3}$

($R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ は、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、
 又は $-Q^{1\ 2\ 1}-Q^{1\ 2\ 2}-Q^{1\ 2\ 3}-Q^{1\ 2\ 4}$

[式中、 $Q^{1\ 2\ 1}$ は単結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-CO-$ 、 $-CO-CS-$ 、 $-CS-CO-$ 又は $-CS-CS-$ を示し、

$Q^{1\ 2\ 2}$ は、単結合、 $-O-$ 、 $-O-N(A^{1\ 2\ 1})-$ 、 $-O-N(COA^{1\ 2\ 1})-$ 、 $-N(A^{1\ 2\ 1})-$ 、 $-N(COA^{1\ 2\ 1})-$ 、 $-N(COOA^{1\ 2\ 1})-$ 、 $-N(CON(A^{1\ 2\ 1})(A^{1\ 2\ 2}))-$ 、 $-N(OA^{1\ 2\ 1})-$ 、
 $-N(NA^{1\ 2\ 1}A^{1\ 2\ 2})-$ 、 $-N(A^{1\ 2\ 1})-N(A^{1\ 2\ 2})-$ 、 $-N(COA^{1\ 2\ 1})-N(A^{1\ 2\ 2})-$ 、 $-N(A^{1\ 2\ 1})-O-$ 、 $-N(COA^{1\ 2\ 1})-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C(A^{1\ 2\ 1})=N-$ 、 $-C(A^{1\ 2\ 1})=N-O-$ 、 $-C(A^{1\ 2\ 1})=N-N(A^{1\ 2\ 2})-$ 、 $-N=C(A^{1\ 2\ 1})-$ 、 $-O-N=C(A^{1\ 2\ 1})-$ 、 $-(NA^{1\ 2\ 1})-N=C(A^{1\ 2\ 2})-$ 又は $-C(=NA^{1\ 2\ 1})-N(A^{1\ 2\ 2})-$

($A^{1\ 2\ 1}$ 及び $A^{1\ 2\ 2}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示し、

$Q^{1\ 2\ 3}$ は単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{C}$
 $\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{CO}-$ 又は $-\text{CS}-\text{CS}-$ を示し、

$Q^{1\ 2\ 4}$ は $-\text{A}^{1\ 2\ 3}$ 、 $-\text{OA}^{1\ 2\ 3}$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{1\ 2\ 3})$ ($\text{A}^{1\ 2\ 4}$)、
 $-\text{SA}^{1\ 2\ 3}$ 、 $-\text{NA}^{1\ 2\ 4}-\text{OA}^{1\ 2\ 3}$ 、 $-\text{NA}^{1\ 2\ 5}-\text{N}(\text{A}^{1\ 2\ 3})$
 ($\text{A}^{1\ 2\ 4}$) 又は $-\text{O}-\text{N}(\text{A}^{1\ 2\ 3})$ ($\text{A}^{1\ 2\ 4}$)

($\text{A}^{1\ 2\ 3}$ 、 $\text{A}^{1\ 2\ 4}$ 及び $\text{A}^{1\ 2\ 5}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有し
 てもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)
 を示す。]

を示す。]

となってもよい；

R^3 は、 $-\text{Q}^{3\ 1}-\text{Q}^{3\ 2}-\text{Q}^{3\ 3}-\text{Q}^{3\ 4}$

[$Q^{3\ 1}$ は単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{C}$
 $\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{CO}-$ 又は $-\text{CS}-\text{CS}-$ を示し、

$Q^{3\ 2}$ は、単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{N}(\text{A}^{3\ 1})-$ 、 $-\text{O}-\text{N}(\text{COA}^{3\ 1})-$
 $-\text{N}(\text{A}^{3\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{COA}^{3\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{COOA}^{3\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{CON}(\text{A}^{3\ 1})(\text{A}^{3\ 2}))-$ 、 $-\text{N}(\text{OA}^{3\ 1})-$ 、 $-\text{N}(\text{NA}^{3\ 1}\text{A}^{3\ 2})-$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{3\ 1})-\text{N}(\text{A}^{3\ 2})-$ 、 $-\text{N}(\text{COA}^{3\ 1})-\text{N}(\text{A}^{3\ 2})-$ 、 $-\text{N}(\text{A}^{3\ 1})-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{COA}^{3\ 1})-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{A}^{3\ 1})=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{A}^{3\ 1})=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{A}^{3\ 1})=\text{N}-\text{N}(\text{A}^{3\ 2})-$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{A}^{3\ 1})-$ 、 $-\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{A}^{3\ 1})-$ 、 $-(\text{NA}^{3\ 1})-\text{N}=\text{C}(\text{A}^{3\ 2})-$ 又は $-\text{C}(=\text{NA}^{3\ 1})-\text{N}(\text{A}^{3\ 2})-$
 ($\text{A}^{3\ 1}$ 及び $\text{A}^{3\ 2}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭
 化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示し、

$Q^{3\ 3}$ は単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}$
 $-\text{CO}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{CO}-$ 又は $-\text{CS}-\text{CS}-$ を示し、

$Q^{3\ 4}$ は $-A^{3\ 3}$ 、 $-OA^{3\ 3}$ 、 $-N(A^{3\ 3})(A^{3\ 4})$ 、 $-SA^{3\ 3}$ 、 $-NA^{3\ 4}-OA^{3\ 3}$ 、 $-NA^{3\ 5}-N(A^{3\ 3})(A^{3\ 4})$ 又は $-O-N(A^{3\ 3})(A^{3\ 4})$

($A^{3\ 3}$ 、 $A^{3\ 4}$ 及び $A^{3\ 5}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示す。]

を示し;

R^4 は、 $-Q^{4\ 1}-Q^{4\ 2}-Q^{4\ 3}-Q^{4\ 4}$

[$Q^{4\ 1}$ は単結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-CO-$ 、 $-CO-CS-$ 、 $-CS-CO-$ 又は $-CS-CS-$ を示し、

$Q^{4\ 2}$ は、単結合、 $-O-$ 、 $-O-N(A^{4\ 1})-$ 、 $-O-N(COA^{4\ 1})-$ 、 $-N(A^{4\ 1})-$ 、 $-N(COA^{4\ 1})-$ 、 $-N(COOA^{4\ 1})-$ 、 $-N(CON(A^{4\ 1})(A^{4\ 2}))-$ 、 $-N(OA^{4\ 1})-$ 、 $-N(NA^{4\ 1}A^{4\ 2})-$ 、 $-N(A^{4\ 1})-N(A^{4\ 2})-$ 、 $-N(COA^{4\ 1})-N(A^{4\ 2})-$ 、 $-N(A^{4\ 1})-O-$ 、 $-N(COA^{4\ 1})-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C(A^{4\ 1})=N-$ 、 $-C(A^{4\ 1})=N-O-$ 、 $-C(A^{4\ 1})=N-N(A^{4\ 2})-$ 、 $-N=C(A^{4\ 1})-$ 、 $-O-N=C(A^{4\ 1})-$ 、 $-(NA^{4\ 1})-N=C(A^{4\ 2})-$ 又は $-C(=NA^{4\ 1})-N(A^{4\ 2})-$ ($A^{4\ 1}$ 及び $A^{4\ 2}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示し、

$Q^{4\ 3}$ は単結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-CO-$ 、 $-CO-CS-$ 、 $-CS-CO-$ 又は $-CS-CS-$ を示し、

$Q^{4\ 4}$ は $-A^{4\ 3}$ 、 $-OA^{4\ 3}$ 、 $-N(A^{4\ 3})(A^{4\ 4})$ 、 $-SA^{4\ 3}$ 、 $-NA^{4\ 4}-OA^{4\ 3}$ 、 $-NA^{4\ 5}-N(A^{4\ 3})(A^{4\ 4})$ 又は $-O-N(A^{4\ 3})(A^{4\ 4})$

($A^{4\ 3}$ 、 $A^{4\ 4}$ 及び $A^{4\ 5}$ は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

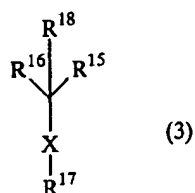
を示す。]

を示し；

また、 R^3 と R^4 は、一緒になって置換基を有していてもよい環状炭化水素基若しくは置換基を有していてもよい複素環式基を形成してもよい。]

で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩、又はそれらの溶媒和物。

2. 式 (3)



(式中、 R^{15} は置換基を有していてもよい複素環式基を示し、 R^{16} は置換基を有していてもよい環状炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示し、 R^{17} は置換基を有していてもよい環状炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示し、 R^{18} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し、Xは-S-、-SO-又は-SO₂-を示す)

で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物。

3. Xが-SO-又は-SO₂である請求項2記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物。

4. Xが-SO₂-である請求項2記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物。

5. R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} で示される複素環式基が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~4個を有する3~7員の飽和若しくは4~7員の不飽

和の単環式複素環式基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個を有する7～14員の多環式複素環式基である請求項2～4のいずれか1項記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物。

6. R^{16} 、 R^{17} で示される環状炭化水素基が、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数4～7のシクロアルケニル基、炭素数6～14の単環若しくは多環式の芳香族炭化水素基、炭素数7～11のスピロ炭化水素基、炭素数7～10の架橋環式炭化水素基又は炭素数8～14の縮合多環式炭化水素基である請求項2～5のいずれか1項記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物。

7. R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} で示される環状炭化水素基又は複素環式基に置換し得る基が基- $Q^{201}-Q^{202}-Q^{203}-Q^{204}-Q^{205}-Q^{206}-Q^{207}$ （ここで Q^{201} は単結合、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基または複素環式基を示す。 Q^{202} は単結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-C$ （アルキル） $=N-$ 、 $-N$ （アルキル）-または $-S-$ を示す。 Q^{203} は単結合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 又は $-CONH-$ を示す。 Q^{204} は単結合、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、芳香族炭化水素基、または複素環式基を示す。 Q^{205} は単結合、 $-NH-$ または $-N$ （アルキル）-を示す。 Q^{206} は単結合、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ または $-S-$ を示す。 Q^{207} は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、オキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、アジド基、シアノ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{2-6} アルカノイルアミノ基、ジ C_{2-6} アルカノイルアミノ基、カルボキシアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、ジ C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、複素環式基、芳香族炭化水素基、シクロアルケニ

ル基、複素環オキシ基又は芳香族炭化水素-オキシ基を示す。ここで、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、複素環式基、複素環式オキシ基、芳香族炭化水素基又は芳香族炭化水素-オキシ基には、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、カルボキシアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、ホルミル基、 C_{2-6} アルカノイル基、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、アジド基、アミジノ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、 C_{7-16} アラルキル基、チオキシ基、 C_{2-7} アルカノイル基、 C_{2-7} チオアルカノイル基、チオホルミル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシカルバモイルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルバモイル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-7} アルカノイルアミノ基、 C_{2-7} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、チオ C_{2-7} アルカノイルアミノ基、チオ C_{2-7} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、ホルミルアミノ基、ホルミル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、チオホルミルアミノ基、チオホルミル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-7} アルカノイルオキシ基、ホルミルオキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基、アミノカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ基、アミノカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル(C_{1-6} アルキル)アミノ基、メルカプト基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノスル

ホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、アミノスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ基、アミノスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ基から選ばれる1～3個が置換していてもよい。)である請求項2～6のいずれか1項記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物。

8. R^{16} 及び R^{17} が炭素数6～14の単環又は多環式芳香族炭化水素基又は複素環式基であり(ここで当該炭化水素基又は複素環式基には、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、ホルミル基、 C_{2-6} アルカノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、 C_{2-7} アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、ジ C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、メルカプト基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、から選ばれる1～3個が置換していてもよい。) ;

R^{15} が複素環式基である(ここで、当該複素環式基にはハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、カルボキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{2-6} アルケニル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素-スルホニル C_{1-6} アルキル基、複素環- C_{1-6} アルキルアミノ基、複素環式基、複素環-

C₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素C₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素チオC₁₋₆アルキル基、アジド-C₁₋₆アルキル基、アミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル基、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル基、(ヒドロキシC₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルカノイルアミノC₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素スルホニルアミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノC₁₋₆アルキル基、カルバモイルアミノC₁₋₆アルキル基、N-アルキルカルバモイルアミノC₁₋₆アルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアミノC₁₋₆アルキル基、アミノスルホニルアミノC₁₋₆アルキル基、N-アルキルスルホニルアミノC₁₋₆アルキル基、N, N-ジアルキルスルホニルアミノC₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素C₁₋₆アルキルアミノ基、複素環C₁₋₆アルキルアミノ基、カルバモイルオキシC₁₋₆アルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシC₁₋₆アルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシC₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素-C₁₋₆アルキルカルバモイルオキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ-C₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素オキシカルボニルオキシC₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₄芳香族炭化水素スルホニルアミノ-C₁₋₆アルカノイルアミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノC₁₋₆アルキルアミノ基、アミノC₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキルアミノ基、カルボキシアミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノC₁₋₆アルキル基、アミノC₁₋₆アルキルカルボニルアミノC₁₋₆アルキル基、N-C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキルカルボニルアミノC₁₋₆アルキル基、N, N-ジC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキルカルボニルアミノC₁₋₆アルキル基、複素環カルボ

ニル基、複素環カルボニルアミノ基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素カルボニル基、 C_{6-14} 芳香族カルボニルアミノ基、複素環 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、複素環 C_{2-6} アルケニルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素アルケニルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素カルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、複素環カルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシオキサリルアミノ C_{1-6} アルキル基、カルバモイル基、 $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、 N 、 N -ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、 C_{1-6} アルキル- C_{3-8} シクロアルキルカルバモイル基、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、複素環カルバモイル基、 C_{1-6} 芳香族カルバモイル基、複素環カルボニルヒドラゾノメチル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素カルボニルヒドラゾノメチル基、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキルカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル C_{1-6} アルキルカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキルカルバモイル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、ヒドラジノカルボニル基又は $N-C_{1-6}$ アルキルヒドラジノカルボニル基、チオホルミルアミノ- C_{6-14} 芳香族炭化水素-チオカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、チオホルミル- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{6-14} 芳香族炭化水素-チオカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、ホルミルアミノ- C_{6-14} 芳香族炭化水素-カルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、ホルミル- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{6-14} 芳香族炭化水素-カルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルカノイル-複素環-カルボニルアミノ C_{1-6} アルキル基、ジ(C_{2-6} アルカノイル)アミノ C_{1-6} アルキル基、ジ(C_{1-6} アルコキシカルボニル)アミノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル-複素環-カルボニル基、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシアミノカルボニル基、(ヒドロキシ)(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基、(C_{1-6} アルコキシ)(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基、 $N'-C_{1-6}$ アルキルヒドラジノカルボニル基、 N' 、 N' -ジ C_{1-6} アルキルヒドラジノカルボニル基、 N 、 N' -ジ C_{1-6} ア

ルキルヒドラジノカルボニル基、N, N', N' - トリ C₁₋₆ アルキルヒドラジ
 ノカルボニル基、N' - (複素環 - カルボニル) - ヒドラジノカルボニル基、ホル
 ミル基、ヒドロキシイミノ基、C₁₋₆ アルコキシイミノ基、ビス (C₁₋₆ アル
 コキシ C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキル基、ヒドロキシ - C₁₋₆ アルキル
 - 複素環式基、C₁₋₆ アルコキシ - C₁₋₆ アルキル - 複素環式基、C₁₋₆ アルコ
 シカルボニルアミノ C₁₋₆ アルキル - 複素環式基、アミノ C₁₋₆ アルキル - 複
 素環式基、N - C₁₋₆ アルキルアミノ C₁₋₆ アルキル - 複素環式基、N, N - ジ
 C₁₋₆ アルキルアミノ C₁₋₆ アルキル - 複素環式基、ヒドロキシ - 複素環式基、
 C₁₋₆ アルコキシ - 複素環式基、カルボキシ - C₂₋₅ アルケニル基、オキシ基
 (ここで、C₆₋₁₄ 芳香族炭化水素基又は複素環式基には、ハロゲン原子、C₁₋₆
 アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₂₋₆ アルケニル基、ホルミル基、C₂₋₆ アル
 カノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノ C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アル
 コキシカルボニルアミノ C₁₋₆ アルキル基、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、
 アミジノ基、C₂₋₆ アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオキシ基、アミノ
 基、C₁₋₆ アルキルアミノ基、ジ C₁₋₆ アルキルアミノ基、アミノ C₁₋₆ アルキ
 ル基、C₁₋₆ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C₁₋₆ アルキルカルバ
 モイル基、ジ C₁₋₆ アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、C₁₋₆ アル
 キルチオカルバモイル基、ジ C₁₋₆ アルキルチオカルバモイル基、C₂₋₇ アルカ
 ノイルアミノ基、C₂₋₇ アルカノイル (C₁₋₆ アルキル) アミノ基、チオ C₂₋₇
 アルカノイルアミノ基、チオ C₂₋₇ アルカノイル (C₁₋₆ アルキル) アミノ基、
 ホルミルアミノ基、ホルミル (C₁₋₆ アルキル) アミノ基、チオホルミルアミノ
 基、チオホルミル (C₁₋₆ アルキル) アミノ基、C₂₋₇ アルカノイルオキシ基、
 ホルミルオキシ基、メルカプト基、C₁₋₆ アルキルチオ基、C₁₋₆ アルキルスル
 フィニル基、C₁₋₆ アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、C₁₋₆ アルキ
 ルアミノスルホニル基、ジ C₁₋₆ アルキルアミノスルホニル基、C₁₋₆ アルキル
 スルホニルアミノ基、C₁₋₆ アルキルスルホニル (C₁₋₆ アルキル) アミノ基が

置換していてもよい。)が置換していてもよい。)請求項2～7のいずれか1項記載の化合物、そのN-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物。

9. 請求項1～8のいずれか1項記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬。

10. β アミロイド蛋白の産生、分泌異常に起因する疾患の予防又は治療薬である請求項9記載の医薬。

11. アルツハイマー病又はダウン症の予防又は治療薬である請求項9記載の医薬。

12. 請求項1～8のいずれか1項記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物及び薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

13. 請求項1～8のいずれか1項記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物の、医薬製造のための使用。

14. 医薬が、 β アミロイド蛋白の産生、分泌異常に起因する疾患の予防又は治療薬である請求項13記載の使用。

15. 医薬が、アルツハイマー病又はダウン症の予防又は治療薬である請求項13記載の使用。

16. 請求項1～8のいずれか1項記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする β アミロイド蛋白の産生、分泌異常に起因する疾患の処置方法。

17. β アミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する疾患が、アルツハイマー病又はダウン症である請求項16記載の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13792

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C317/14, 317/18, 317/24, 317/28, 317/44, C07C323/09,
323/65, C07F7/18, A61K31/10, 31/12, A61K31/192, 31/216,
31/235, 31/255, 31/27, A61K31/351, 31/40, 31/4402

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C317/14, 317/18, 317/24, 317/28, 317/44, C07C323/09,
323/65, C07F7/18, A61K31/10, 31/12, A61K31/192, 31/216,
31/235, 31/255, 31/27, A61K31/351, 31/40, 31/4402

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SKARZEWSKI, J., Simple preparation of enantiometric Michael adducts of thiophenol to chalcones, Tetrahedron: Asymmetry, 30 July, 2001 (30.07.01), Vol.12, No.13, pages 1923 to 1928	1-8
X	ISHIBASHI, Hiroyuki, Lewis acid-promoted alkylations of arenes and 1-trimethylsilylalkynes with β -chloro-	1-8
X	β -thiopropionic esters, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1991, Vol.39, No.5, pages 1148 to 1151 DE 4215437 A1 (Germany), 18 November, 1993 (18.11.93), (Family: none)	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 April, 2003 (11.04.03)Date of mailing of the international search report
06 May, 2003 (06.05.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13792

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KARAVAN, V.S., Isoselectivity relation in the halophilic reaction of α -chlorodesyl aryl sulfones with sodium thiophenolate, Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1989, Vol.25, No.5, pages 905 to 910	1-8
X	JP 62-39563 A (Hokko Chemical Industry Co., Ltd.), 20 February, 1987 (20.02.87), (Family: none)	1-8
X	US 4675316 A (Rohm and Haas Co.), 23 June, 1987 (23.06.87), (Family: none)	1-8
X	MUEHLSTAEDT, M., Cyclization reactions of β, γ -unsaturated derivatives of carbonic acid, Journal fuer Praktische Chemie, 1986, Vol.328, No.3, pages 309 to 313	1-8
X	EP 153657 A1 (Hoechst AG.), 04 September, 1985 (04.09.85), & JP 60-202868 A	1-8
X	EP 117485 A2 (Hoffmann-La Roche), 05 September, 1984 (05.09.84), & JP 59-172470 A	1-8
X	FR 2509725 A1 (Choay S.A.), 21 January, 1983 (21.01.83), (Family: none)	1-8
X	EP 46658 A2 (Sumitomo Chemical Industries Ltd.), 03 March, 1982 (03.03.82), & JP 57-40475 A & US 4379921 A	1-8
X	FOURNIER, Jean Paul, Hypolipemic activity of 2-hydroxyalkyl and 3-hydroxyalkyl phenyl sulfones., European Journal of Medicinal Chemistry, 1982, Vol.17, No.1, pages 53 to 58	1-8
X	EP 752 A2 (BASF A.-G.), 21 February, 1979 (21.02.79), & JP 54-30174 A	1-8
X	EP 112 A1 (BASF A.-G.), 20 December, 1978 (20.12.78), & DE 2724684 A1	1-8
X	US 4116665 A (Lilly, Eli, and Co.), 26 September, 1978 (29.09.78), & GB 1595261 A	1-8
X	US 4157399 A (Parcor), 05 June, 1979 (05.06.79), & JP 53-84962 A	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13792

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WALKER, Keith A.M., A convenient preparation of thioethers from alcohols, Tetrahedron Letters, 1977, No.51, pages 4475 to 4478	1-8
X	GB 1554299 A (American Cyanamid Co.), 17 October, 1979 (17.10.79), & JP 52-39647 A	1-8
X	US 4055652 A (Syntex, Inc.), 25 October 1977 (25.10.77), & JP 51-57828 A	1-8
X	LAPKIN, I.I., Reactions of halo metal alcoholates, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1968, No.1, pages 53 to 57	1-8
X	PANTELEIMONOV, A.V., Addition of nucleophilic agents to 1-aryl-2-trifluoro-methylsulfonylethylenes, Zhurnal Obshchei Khimii, 1966, Vol.36, No.11, pages 1976 to 1980	1-8
X	WRAGG, A.H., Rearrangement of sulfinic esters, J. Chem.Soc., 1958, pages 3603 to 3605	1-8
X	CRANHAM, J.E., Toxicity of organic sulfides to the eggs and larvae of the two-spotted spider mite, J.Sci.Food Agr., 1958, Vol.9, pages 147 to 150	1-8
A	WO 98/38156 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 03 September, 1998 (03.09.98), & JP 11-80098 A & US 2002/32189 A1 & EP 971878 A1	1-15
A	JP 9-95444 A (Teijin Ltd.), 08 April, 1997 (08.04.97), (Family: none)	1-15
E,X	WO 03/18543 A1 (Merck Sharp & Dohme Ltd.), 06 March, 2003 (06.03.03), (Family: none)	1-15
P,X	WO 02/81435 A1 (Merck Sharp & Dohme Ltd.), 17 October, 2002 (17.10.02), (Family: none)	1-15
P,X	WO 02/81433 A1 (Merck Sharp & Dohme Ltd.), 17 October, 2002 (17.10.02), (Family: none)	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13792

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/4406, 31/4409, 31/47, A61K31/695, A61P25/28, 43/00,
C07D215/12, 295/08, C07D295/20, 309/08, 311/56, 309/04,
A61K31/352, 31/495, 31/5375, C07D277/26, 277/70, 277/24,
A61K31/426, 31/428, 31/166, 31/277, C07D263/32, A61K31/421,
C07D263/20, A61K31/18, C07D235/28, C07D405/12, 401/12, 405/04,
413/06, C07D413/04, 413/10, 417/12, 409/12, C07D413/12,
401/04,
213/32, 213/34, C07D207/333, 239/26, 307/38, C07D405/06,
A61K31/4433, C07D401/06, A61K31/4545, C07D333/18, A61K31/381,
C07D335/02, A61K31/382, 31/4436, A61K31/5377, 31/4439, 31/506,
C07D319/06, A61K31/357

(According to International Patent Classification (IPC) or to both
national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification
(IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/4406, 31/4409, 31/47, A61K31/695, A61P25/28, 43/00,
C07D215/12, 295/08, C07D295/20, 309/08, 311/56, 309/04,
A61K31/352, 31/495, 31/5375, C07D277/26, 277/70, 277/24,
A61K31/426, 31/428, 31/166, 31/277, C07D263/32, A61K31/421,
C07D263/20, A61K31/18, C07D235/28, C07D405/12, 401/12, 405/04,
413/06, C07D413/04, 413/10, 417/12, 409/12, C07D413/12,
401/04,
213/32, 213/34, C07D207/333, 239/26, 307/38, C07D405/06,
A61K31/4433, C07D401/06, A61K31/4545, C07D333/18, A61K31/381,
C07D335/02, A61K31/382, 31/4436, A61K31/5377, 31/4439, 31/506,
C07D319/06, A61K31/357

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13792

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16, 17

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 16 and 17 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07C317/14, 317/18, 317/24, 317/28, 317/44, C07C323/09, 323/65, C07F7/18, A61K31/10, 31/12, A61K31/192, 31/216, 31/235, 31/255, 31/27,		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07C317/14, 317/18, 317/24, 317/28, 317/44, C07C323/09, 323/65, C07F7/18, A61K31/10, 31/12, A61K31/192, 31/216, 31/235, 31/255, 31/27,		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CA (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	SKARZEWSKI, J., Simple preparation of enantiometric Michael adducts of thiophenol to chalcones, Tetrahedron: Asymmetry, 2001.07.30, Vol.12, No.13, p.1923-1928	1-8
X	ISHIBASHI, Hiroyuki, Lewis acid-promoted alkylations of arenes and 1-trimethylsilylalkynes with β -chloro- β -thiopropionic esters, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1991, Vol.39, No.5, p.1148-1151	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 11.04.03	国際調査報告の発送日 06.05.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 前田 憲彦 印	4H 8318
電話番号 03-3581-1101 内線 3443		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	DE 4215437 A1(Germany)1993.11.18 (ファミリーなし)	1-8
X	KARAVAN, V. S., Isoselectivity relation in the halophilic reaction of α -chlorodesyl aryl sulfones with sodium thiophenolate, Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1989, Vol.25, No.5, p.905-910	1-8
X	JP 62-39563 A(北興化学工業株式会社)1987.02.20 (ファミリーなし)	1-8
X	US 4675316 A(Rohm and Haas Co.)1987.06.23 (ファミリーなし)	1-8
X	MUEHLSTAEDT, M., Cyclization reactions of β , γ -unsaturated derivatives of carbonic acid, Journal fuer Praktische Chemie, 1986, Vol.328, No.3, p.309-313	1-8
X	EP 153657 A1(Hoechst A.-G.)1985.09.04 & JP 60-202868 A	1-8
X	EP 117485 A2(Hoffmann-La Roche)1984.09.05 & JP 59-172470 A	1-8
X	FR 2509725 A1(Choay S. A.)1983.01.21 (ファミリーなし)	1-8
X	EP 46658 A2(Sumitomo Chemical Industries)1982.03.03 & JP 57-40475 A & US 4379921 A	1-8
X	FOURNIER, Jean Paul, Hypolipemic activity of 2-hydroxyalkyl and 3-hydroxyalkyl phenyl sulfones, European Journal of Medicinal Chemistry, 1982, Vol.17, No.1, p.53-58	1-8
X	EP 752 A2(BASF A.-G.)1979.02.21 & JP 54-30174 A	1-8
X	EP 112 A1(BASF A.-G.)1978.12.20 & DE 2724684 A1	1-8
X	US 4116665 A(Lilly, Eli, and Co.)1978.09.26 & GB 1595261 A	1-8
X	US 4157399 A(Parcor)1979.06.05 & JP 53-84962 A	1-8
X	WALKER, Keith A. M., A convenient preparation of thioethers from alcohols, Tetrahedron Letters, 1977, No.51, p.4475-4478	1-8
X	GB 1554299 A(American Cyanamid Co.)1979.10.17 & JP 52-39647 A	1-8
X	US 4055652 A(Syntex, Inc.)1977.10.25 & JP 51-57828 A	1-8

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	LAPKIN, I. I., Reactions of halo metal alcoholates, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1968, No.1, p.53-57	1-8
X	PANTELEIMONOV, A. V., Addition of nucleophilic agents to 1- aryl-2-trifluoro-methylsulfonylethylenes, Zhurnal Obshchei Khimii, 1966, Vol.36, No.11, p.1976-1980	1-8
X	WRAGG, A. H., Rearrangement of sulfinic esters, J. Chem. Soc., 1958, p.3603-3605	1-8
X	CRANHAM, J. E., Toxicity of organic sulfides to the eggs and larvae of the two-spotted spider mite, J. Sci. Food Agr., 1958, Vol.9, p.147-150	1-8
A	WO 98/38156 A1(Takeda Chemical Industries)1998.09.03 & JP 11-80098 A & US 2002/32189 A1 & EP 971878 A1	1-15
A	JP 9-95444 A(帝人株式会社)1997.04.08 (ファミリーなし)	1-15
E, X	WO 03/18543 A1(Merck Sharp & Dohme Limited)2003.03.06 (ファミリーなし)	1-15
P, X	WO 02/81435 A1(Merck Sharp & Dohme Limited)2002.10.17 (ファミリーなし)	1-15
P, X	WO 02/81433 A1(Merck Sharp & Dohme Limited)2002.10.17 (ファミリーなし)	1-15

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int. Cl⁷ A61K31/351, 31/40, 31/4402,
A61K31/4406, 31/4409, 31/47,
A61K31/695, A61P25/28, 43/00,
C07D215/12, 295/08,
C07D295/20, 309/08, 311/56, 309/04,
A61K31/352, 31/495, 31/5375,
C07D277/26, 277/70, 277/24,
A61K31/426, 31/428, 31/166, 31/277,
C07D263/32, A61K31/421,
C07D263/20, A61K31/18, C07D235/28,
C07D405/12, 401/12, 405/04, 413/06,
C07D413/04, 413/10, 417/12, 409/12,
C07D413/12, 401/04, 213/32, 213/34,
C07D207/333, 239/26, 307/38,
C07D405/06, A61K31/4433,
C07D401/06, A61K31/4545,
C07D333/18, A61K31/381,
C07D335/02, A61K31/382, 31/4436,
A61K31/5377, 31/4439, 31/506,
C07D319/06, A61K31/357

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

Int. Cl⁷ A61K31/351, 31/40, 31/4402,
A61K31/4406, 31/4409, 31/47,
A61K31/695, A61P25/28, 43/00,
C07D215/12, 295/08,
C07D295/20, 309/08, 311/56, 309/04,
A61K31/352, 31/495, 31/5375,
C07D277/26, 277/70, 277/24,
A61K31/426, 31/428, 31/166, 31/277,
C07D263/32, A61K31/421,
C07D263/20, A61K31/18, C07D235/28,
C07D405/12, 401/12, 405/04, 413/06,
C07D413/04, 413/10, 417/12, 409/12,
C07D413/12, 401/04, 213/32, 213/34,
C07D207/333, 239/26, 307/38,
C07D405/06, A61K31/4433,
C07D401/06, A61K31/4545,
C07D333/18, A61K31/381,
C07D335/02, A61K31/382, 31/4436,
A61K31/5377, 31/4439, 31/506,
C07D319/06, A61K31/357

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 16, 17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及 _____ 文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。